

自身免疫性肝病诊治面临的挑战*

王绮夏 邱德凯 马 雄[#]

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(200001)

摘要 自身免疫性肝病(AILD)以循环中出现自身抗体、肝组织学炎症表现和血清免疫球蛋白水平升高为特点,主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、IgG4 相关硬化性胆管炎(IgG4-SC)和重叠综合征。早期诊断和早期治疗可显著改善患者预后,提高生活质量。本文将重点评述我国 AILD 研究中取得的进展和遇到的难点问题。

关键词 自身免疫性肝病; 自身免疫性肝炎; 原发性胆汁性胆管炎; 原发性硬化性胆管炎; IgG4 相关硬化性胆管炎; 诊断; 治疗

Challenges to Diagnosis and Management of Autoimmune Liver Diseases WANG Qixia, QIU Dekai, MA Xiong. Division of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai (200001)

Correspondence to: MA Xiong, Email: maxiongmd@163.com

Abstract Autoimmune liver diseases (AILDs), including mainly autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC), IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC), and overlap syndromes, are characterized by circulating autoantibodies, inflammatory liver histology, and increased level of serum immunoglobulins. Early diagnosis and management can significantly improve the prognosis of patients and their quality of life. This editorial focused on the research progress and difficulties encountered in studies on AILDs in China.

Key words Autoimmune Liver Diseases; Autoimmune Hepatitis; Primary Biliary Cholangitis; Primary Sclerosing Cholangitis; IgG4-Related Sclerosing Cholangitis; Diagnosis; Therapy

随着乙型肝炎疫苗的全民接种、血液制品管理的规范化和抗病毒药物的发展,我国乙型、丙型病毒性肝炎等感染性肝病已得到有效控制。作为非病毒性肝病的重要成员之一,自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)的诊治已成为肝病领域的突出问题。AILD 是一组由异常自身免疫介导的肝、胆炎症性损伤,包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、IgG4 相关硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)等。这些疾病中任意两者同时出现称为重叠综

合征,以 AIH-PBC 重叠综合征最为多见。

AILD 诊治研究的重要之处在于早期诊断和早期治疗可显著改善患者预后,提高生活质量,对降低疾病负荷、改善人民健康具有重要的现实意义和社会影响。AILD 遗传易感个体在环境等因素的诱导下发病,但不同类型 AILD 在自身免疫的攻击对象、免疫应答、临床表现等方面各有其特点。本文将重点评述我国 AILD 研究中取得的进展和遇到的难点问题。

一、AIH

AIH 以自身免疫细胞攻击肝细胞为主,以血清自身抗体阳性、转氨酶和 IgG 水平升高为特点,肝组织学上以中、重度界面性肝炎为主要特点。由于 AIH 缺乏特异性临床表现和生化指标,其临床诊断仍存在一定的困难。国际自身免疫性肝炎小组(IAIHG)分别于 1993 年和 1999 年制订并更新了 AIH 的描述性诊断标准和积分系统^[1]。2008 年 IAIHG 提出了 AIH 的简化诊断标准,其初衷是制订

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.05.001

* 基金项目:国家自然科学基金国际合作与交流项目(81620108002);国家自然科学基金面上项目(81771732, 81570511, 81770564);上海市卫生计生系统优秀青年医学人才培养计划(2017YQ037);上海市青年科技启明星计划(18QA1402700)

[#] 本文通信作者,Email: maxiongmd@163.com

一种更适用于日常临床工作的积分系统,从而区别于主要用于科研的传统系统^[2]。笔者课题组开展的一项纳入 405 例慢性肝病患者的(其中 AIH 127 例)的多中心临床研究^[3]显示,简化积分系统诊断“AIH 可能”的敏感性为 90%,特异性为 95%,确诊 AIH 的敏感性和特异性分别为 62% 和 99%,可较好地应用于临床诊断。但简化系统易漏诊部分不典型患者,如自身抗体滴度低或阴性和(或)血清 IgG 水平较低甚至正常的患者。因此,对于疑似 AIH 且采用简化系统不能确诊的患者,建议使用传统系统再次评估以免漏诊。

由于发病特点(慢性、急性)、病程(早期、进展期)、发病人群(儿童、老年)、伴发疾病(重叠综合征、病毒性肝炎、脂肪性肝病)等方面的差异,AIH 表现出很大的异质性,给临床诊治带来诸多问题^[4]。2015 年,欧洲肝脏研究学会(EASL)更新了关于 AIH 的临床实践指南^[5]。治疗方面,糖皮质激素在 AIH 肝硬化失代偿期患者中的作用尚不明确。笔者课题组通过分析 82 例 AIH 肝硬化失代偿期患者的临床资料,发现糖皮质激素治疗能获得高应答率,接受治疗者生存率更高;治疗第 7 d 的应答情况[总胆红素(TBil)变化]能准确预测临床结局,有助于对患者进行分层,判断是否继续糖皮质激素治疗或转为其他治疗措施^[6]。预后评估方面,生化缓解与组织学缓解是否同步一直是研究者关注的重点。最近德国研究者发现,在 AIH 患者中,完全生化缓解可预测组织学疾病活动度减轻,并且是组织学肝纤维化消退的惟一独立预测因素(RR: 3.66, 95% CI: 1.54~10.2, $P=0.001$),瞬时弹性成像可用于随访肝纤维化的转归^[7]。

二、PBC

PBC 主要影响小叶间胆管,以非化脓性、肉芽肿性、淋巴细胞性小胆管炎和血清抗线粒体抗体(AMA)阳性为特点。近十年来,东西方人群的 PBC 患病率均有较大幅度的增加,如美国在 2006 年至 2014 年期间,患病率从 21.7/10 万人增至 39.2/10 万人^[8];中国香港患病率在 2000 年至 2015 年期间从 31.1/百万人增至 82.3/百万人^[9]。2015 年,国际学术界建议将病名从“原发性胆汁性肝硬化”更改为“原发性胆汁性胆管炎”,从而准确反映疾病特点,并有利于缓解患者的精神负担,同时仍保留 PBC 这一缩写以保持连贯性^[10]。2017 年,EASL 更新了关于

PBC 的临床实践指南^[11]。AMA 阴性 PBC 患者的诊断可参考特异性抗核抗体(ANA)的荧光类型(核点型或核周型)或 ELISA 检测结果(抗 sp100 抗体和抗 gp210 抗体)阳性,但此种情况更需与其他胆汁淤积性肝病进行鉴别诊断^[11]。仅 AMA 阳性不足以诊断 PBC,建议每年进行血清生化检查。对于此类患者,肝活检也不失为一个可行的选择,部分患者存在胆管炎表现,有助于明确诊断和及早治疗。

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)仍是 PBC 目前最主要的治疗药物。对 UDCA 应答不佳和肝硬化表现是 PBC 出现并发症的最主要危险因素。早诊、早治仍是 PBC 处理的关键所在。近年来,已引入瞬时弹性成像和连续性危险系数评分系统(GLOBE 评分和 UK-PBC 风险评分)对 PBC 患者,特别是进展期患者进行评估,可能有助于患者的进一步分层管理^[12-13]。笔者课题组回顾性分析了长期随访资料完整的 276 例 PBC 患者,发现肝硬化和抗 gp210 抗体阳性是预后不良的危险因素^[14]。UK-PBC 和 GLOBE 评分系统对于我国 PBC 患者的 5 年生存期有较好的预测价值,在抗 gp210 抗体阳性患者中预测价值更高^[14-15]。奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)对 UDCA 治疗应答不佳的 PBC 患者有一定疗效,但目前该药价格昂贵,药物经济学分析显示其费用-效益比不乐观^[16]。临床经验表明,贝特类药物在缓解胆汁淤积方面有一定疗效,相较于 OCA,其价格优势显而易见。此外,PBC 研究中尚有一些不确定领域,如在 AIH-PBC 重叠综合征患者中,血清 IgG 和转氨酶水平的阈值应如何界定,以决定是否需行肝活检或加用免疫抑制剂。

在 PBC 发病机制的研究方面,笔者领导的团队近期与东南大学、安徽医科大学等单位合作完成了一项基于 2 029 例中国 PBC 患者和 6 163 例对照者的大规模全基因组关联研究(GWAS),研究结果不仅验证了多个既往发现的 PBC 易感位点,还发现了 6 个新的风险位点,包括 IL21、IL21R、CD28/CTLA4/ICOS、CD58、ARID3A 和 IL16^[17]。笔者团队还利用高通量测序对 PBC 患者的肠道菌群组成和功能进行系统分析,发现 PBC 组细菌多样性指数显著下降,总体菌群结构也显著区别于健康对照组,其中 4 个菌属丰度降低和 8 个菌属丰度增高与 PBC 显著相关;经 6 个月的 UDCA 治疗,上述 12 个丰度发生变化的菌属中有 6 个恢复正常^[18]。该研究初步揭

示了肠道菌群在 PBC 发病机制中的重要作用和临床意义。此外,笔者团队报道了功能性髓系抑制细胞(MDSC)是维持 PBC 患者肝内免疫稳态的重要负性调控细胞,具有潜在免疫抑制治疗价值^[19]。PBC 患者的外周血 MDSC 水平与疾病相关生化指标[碱性磷酸酶(ALP)、TBil]具有明显相关性。进一步对 PBC 患者肝内 MDSC 谱系的调控因素进行探讨,发现肝内受损小胆管和肝细胞高表达 CCL1 蛋白,该蛋白通过与 MDSC 表面的整合素 $\alpha\text{M}\beta\text{2}$ 结合,诱导 STAT3 磷酸化,促进 MDSC 扩增;同时可诱导 MDSC 高表达诱导型一氧化氮合酶(iNOS),发挥对 T 细胞增殖的免疫抑制作用。

三、PSC 和 IgG4-SC

PSC 和 IgG4-SC 主要影响肝内外中等胆管和大胆管,病理学上呈同心圆性纤维化或阻塞性胆管炎表现。PSC 发病隐匿,病情进行性发展,最终发展为肝硬化和肝功能衰竭。约 60% ~ 80% 的 PSC 患者伴发炎症性肠病(IBM),以溃疡性结肠炎(UC)更为常见。PSC 的临床管理中,最大的难题在于明显升高且不可预测的胆道和结肠恶性肿瘤风险。内镜逆行胰胆管造影(ERCP)因其高准确性和预后评估价值,在患者临床管理中起重要作用。然而在具体选择时,ERCP 须与创伤性小或无创的影像学检查如磁共振胰胆管造影(MRCP)和生化指标一起综合考量。2017 年欧洲消化内镜学会(ESGE)和 EASL 推出了关于 ERCP 和结肠镜检查在 PSC 中作用的临床实践指南^[20]。目前尚无有效治疗 PSC 的方法,对于进展至终末期的患者,肝移植是惟一的治疗手段。

IgG4-SC 起病较晚,多数患者确诊时年龄超过 50 ~ 60 岁。在影像学方面,IgG4-SC 与 PSC、胰头癌和胆管癌表现相似。由于就诊时常出现脏器肿块(炎性占位所致),易被误诊为恶性肿瘤而行外科切除术。患者术后常因该类术式探查范围广泛导致生活质量受到严重影响。如在外科手术前常规筛查 IgG4 相关疾病,可避免不必要的创伤。迄今为止,糖皮质激素是治疗 IgG4-SC 的主要药物,但 30% ~ 50% 的患者会在激素减量或停药后复发。疗效主要与受累脏器的纤维化程度相关,未经治疗者的病变组织可从淋巴-浆细胞炎进展至广泛性纤维化(特别是当甲状腺受累和出现后腹膜纤维化时),这部分受累脏器已出现纤维化的患者激素治疗效果很差,预后不佳。2017 年笔者课题组率先发表了

国内第一篇针对我国 IgG4-SC 患者临床特点、治疗应答和预后的临床研究,优化了血清 IgG4 水平鉴别 IgG4-SC 的界值(≥ 1.25 倍正常值上限),并提出了预后评估相关临床指标,使之适用于我国患者^[21]。

四、总结与展望

虽然近二十年来我国学者在 AILD 临床和基础研究方面取得了长足进步,但仍有很多方面亟待提高或填补空白。目前尚缺乏国人相关流行病学资料,临床漏诊、误治情况仍有发生,严重影响患者生存期和生活质量。2015 年,由中华医学会肝病学分会、消化病学分会和感染病学分会联合推出《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识》、《原发性胆汁性肝硬化(又称原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识》、《原发性硬化性胆管炎诊断和治疗专家共识》和《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识》四部共识意见,是我国肝病学界的里程碑事件之一。由于 AILD 发病率相对较低,单个临床中心病例数有限,因此亟需开展全国性、多中心合作研究,特别是随机对照前瞻性研究,以阐明我国 AILD 的临床病理特点和遗传易感背景,优化诊断标准和治疗方案,为最终提出我国 AILD 诊治指南奠定坚实基础。

未来的 AILD 相关研究,将主要聚焦于以下几个方面:尽快建立、健全 AILD 协作研究平台、临床信息库和生物样本库,为临床队列观察研究、多中心随机对照干预研究打好基石;标准化 AILD 相关自身抗体检测、肝脏组织学检查,结合国内情况对 AILD 及其重叠综合征的诊断标准进行验证和优化;通过对 AILD 患者进行分层分析,鉴定疾病进展的危险因素,分选疗效不佳的患者以便重点关注和预先干预;采取随机抽样方法选取代表性社区进行 AILD 流行病学调查,对确诊患者开展发病因素、自然史和生活质量调查,了解 AILD 的发病和转归情况;明确 AILD 及其重叠综合征的治疗指征、治疗应答和预后因素,探索难治性 AILD 的特点、预测因素,寻找新的有效处理方法;明确 AILD 肝移植术后的免疫治疗方案、长期预后和并发症以及术后复发情况。

参考文献

- 1 Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 1999, 31(5): 929-938.

- 2 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2008, 48 (1): 169-176.
- 3 Qiu D, Wang Q, Wang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients[J]. *J Hepatol*, 2011, 54 (2): 340-347.
- 4 Wang Q, Yang F, Miao Q, et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2016, 66: 98-107.
- 5 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (4): 971-1004.
- 6 Wang Z, Sheng L, Yang Y, et al. The Management of Autoimmune Hepatitis Patients with Decompensated Cirrhosis: Real-World Experience and a Comprehensive Review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52 (3): 424-435.
- 7 Hartl J, Ehlken H, Sebode M, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2017, pii: S0168-8278 (17) 32445-5. [Epub ahead of print]
- 8 Lu M, Zhou Y, Haller IV, et al; Fibrotic Liver Disease Consortium Investigators. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, pii: S1542-3565 (17)31529-X. [Epub ahead of print]
- 9 Cheung KS, Seto WK, Fung J, et al. Epidemiology and Natural History of Primary Biliary Cholangitis in the Chinese: A Territory-Based Study in Hong Kong between 2000 and 2015 [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017, 8 (8): e116.
- 10 Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From ‘cirrhosis’ to ‘cholangitis’ [J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (5): 1285-1287.
- 11 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis [J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (1): 145-172.
- 12 Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al; Global PBC Study Group. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149 (7): 1804-1812. e4.
- 13 Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. UK-PBC Consortium. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis [J]. *Hepatology*, 2016, 63 (3): 930-950.
- 14 Yang F, Yang Y, Wang Q, et al. The risk predictive values of UK-PBC and GLOBE scoring system in Chinese patients with primary biliary cholangitis: the additional effect of anti-gp210 [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45 (5): 733-743.
- 15 Yang F, Yang Y, Tang R, et al. Editorial: scoring systems in primary biliary cholangitis - time to make a move. Authors’ reply [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45 (8): 1164-1165.
- 16 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 [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (3): 920-928.
- 17 Qiu F, Tang R, Zuo X, et al. A genome-wide association study identifies six novel risk loci for primary biliary cholangitis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14828.
- 18 Tang R, Wei Y, Li Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy [J]. *Gut*, 2018, 67 (3): 534-541.
- 19 Zhang H, Lian M, Zhang J, et al. A functional characteristic of cysteine-rich protein 61: Modulation of myeloid-derived suppressor cells in liver inflammation [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (1): 232-246.
- 20 European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Association for the Study of the Liver. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline [J]. *J Hepatol*, 2017, 66 (6): 1265-1281.
- 21 Lian M, Li B, Xiao X, et al. Comparative clinical characteristics and natural history of three variants of sclerosing cholangitis: IgG4-related SC, PSC/AIH and PSC alone [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16 (8): 875-882.

(2018-03-15 收稿)