

自身免疫性肝病重叠综合征诊治进展*

王绮夏 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)等。同时存在 AIH、PBC 或 PSC 特征者称为重叠综合征,若不及时接受治疗常可迅速进展至肝硬化和肝功能衰竭。早期诊断和治疗可显著改善预后。本文就近年自身免疫性肝病重叠综合征的诊治进展作一阐述。

关键词 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; 重叠综合征; 诊断; 治疗

Advances in Diagnosis and Treatment of Autoimmune Liver Diseases Overlap Syndrome WANG Qixia, 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 include autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) and so on. The simultaneous presence of features of AIH, PBC or PSC called overlap syndrome, usually has a progressive course toward cirrhosis and liver failure if without prompt management. Early diagnosis and treatment can significantly improve the prognosis. This article summarized the advances in diagnosis and treatment of autoimmune liver diseases overlap syndrome in recent years.

Key words Autoimmune Hepatitis; Primary Biliary Cholangitis; Primary Sclerosing Cholangitis; Overlap Syndrome; Diagnosis; Therapy

自身免疫性肝病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)等。其发病机制可能涉及遗传、免疫、环境、感染等多个因素。患者同时或在病程的不同阶段存在两种自身免疫性肝病的临床、血清学、组织学特征,称为自身免疫性肝病重叠综合征(overlap syndrome),以 AIH-PBC 重叠综合征最为多见^[1]。

一、AIH-PBC 重叠综合征

AIH 表现为血清 IgG 水平升高,抗核抗体(ANA)和(或)抗平滑肌抗体(ASMA)高滴度阳性;组织学特征为肝实质细胞炎症,胆管损害较轻^[2-3]。PBC 是一种针对胆管上皮细胞的自身免疫介导、以小叶间胆管非化脓性破坏性胆管炎为特征的自身

免疫性肝病,亚临床期可长达 10~15 年,但在出现临床症状后可迅速进展至胆汁淤积、肝硬化和肝功能衰竭^[4]。PBC 常见于中老年女性,临床表现主要为疲劳、乏力、瘙痒等症状,生化检查以肝功能异常[以 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)和碱性磷酸酶(ALP)升高为主]、抗线粒体抗体(AMA)阳性和 IgM 增高为特点;肝组织学主要表现为胆管周围炎和胆管上皮的破坏。AIH-PBC 重叠综合征占有 PBC 患者的 5%~15%^[2,5],兼有 AIH 和 PBC 的血清生化学特征,主要包括血清 ALT、AST、ALP、GGT 以及 IgM、IgG 同时有不同程度的升高;自身抗体类型也是混合性的,如 AMA 阳性患者中存在高滴度 ANA/ASMA 或 SLA 阳性。需强调的是,典型 AIH 单纯出现胆管损伤或典型 PBC 单纯出现轻度界面性肝炎尚不足以诊断重叠综合征,组织学检查显示胆管和肝细胞损伤同时存在、中重度界面性肝炎是诊断 AIH-PBC 重叠综合征的必要条件。

1. 诊断:组织学依据对于诊断至关重要。界面性肝炎、淋巴-浆细胞浸润、玫瑰花结和穿入现象是 AIH 的主要病理表现。其中,界面性肝炎是活动性 AIH 的病理学标记,尤其在疾病发生时更为明显。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.05.006

* 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

然而这一表现对于 AIH 而言是特征性而非特异性。界面性肝炎在其他慢性肝病,如病毒或药物导致的慢性肝炎等中亦普遍存在,甚至胆汁淤积性肝病如 PBC 中也可见活动性界面性肝炎。AIH 的界面性肝炎是指在肝门管区间质与实质交界处存在显著的淋巴细胞浸润,并伴随肝细胞损害的组织学表现。CD8⁺T 细胞是界面性肝炎区域内主要的淋巴细胞,而 CD4⁺T 细胞则主要分布在门管区^[6]。穿入现象是指淋巴细胞进入肝细胞胞质的组织学表现,多见于活动性界面性肝炎区域。本课题组的研究^[7]发现,穿入现象可见于 65.3% 的 AIH 患者,并与肝内炎症和纤维化程度相关;穿入肝细胞质的淋巴细胞主要为 CD8⁺T 细胞,可导致肝细胞发生凋亡。PBC 的诊断性病理特征是非化脓性胆管炎或肉芽肿性胆管炎。除 AIH 和 PBC 同时重叠外,PBC 病程中也可发生 AIH。AIH-PBC 重叠时存在一些特征性组织学表现,如发生在胆管上皮细胞和肝细胞上的炎性淋巴-浆细胞浸润所致的胆管损伤、界面性肝炎以及实质的坏死性炎症三者的不同组合,实质的坏死性炎症与肝细胞肿胀和嗜酸小体有关。PBC 组织学 II 期具有门管区淋巴-浆细胞炎症和界面性肝炎的特征性表现,如不存在弥漫性小叶性肝炎时便难以与 AIH(AIH 是作为主要疾病进程或重叠发生的另一组分)进行鉴别,需结合其他临床和实验室依据才能明确鉴别。病理学家需考虑重叠综合征是一个临床病理诊断。PBC 患者可有较高的 ANA 阳性率,但目前并不认为这一自身抗体能成为诊断重叠综合征的指标。AIH-PBC 重叠综合征患者的分类标准可能随疾病进程以及向另一种疾病的转变而改变。仅患有 PBC 时可有界面性肝炎的表现,后者提示了 PBC 向肝硬化转变的可能。

1998 年 Chazouillères 等^[8]提出了 AIH-PBC 重叠综合征的诊断标准(巴黎标准),即 AIH 和 PBC 三项诊断标准中各有二项同时或相继出现。AIH 诊断标准:①血清 ALT $\geq 5 \times$ ULN;②血清 IgG $\geq 2 \times$ ULN 或血清 ASMA 阳性;③肝组织学提示中重度界面性肝炎。PBC 诊断标准:①血清 ALP $\geq 2 \times$ ULN 或血清 GGT $\geq 5 \times$ ULN;②血清 AMA 阳性;③肝组织学表现为非化脓性破坏性胆管炎。随后,荷兰的研究^[9]发现,巴黎标准用于诊断 AIH-PBC 重叠综合征有较好的敏感性和特异性,分别可达 92% 和 97%;而 AIH 复杂和简化积分系统的诊断价值相对较低;

AIH-PBC 重叠综合征患者 10 年生存率为 92%。但国际自身免疫性肝炎小组(IAIHG)提出,AIH 积分系统最初的目标是用于诊断 AIH,并不适用于重叠综合征的诊断,主张将自身免疫性肝病分为 AIH、PBC、PSC、小胆管 PSC,而重叠综合征并非独立疾病,缺乏确定的诊断标准^[5]。本课题组以满足 IAIHG 1999 年积分系统^[10]拟诊重叠综合征的 52 例 PBC 患者进行糖皮质激素治疗,40 例患者在治疗 1 年时获得生化应答(即 ALT/AST 和 IgG 水平均复常)。这些患者组织学界面性肝炎较严重,血清 IgG 水平 $\geq 1.3 \times$ ULN 诊断激素敏感性 PBC 的敏感性为 60%,特异性为 97%。88% 激素敏感的 PBC 满足 AIH 简化积分系统^[11]“确诊”标准(≥ 7 分)^[12]。因此,在中国人群普遍 ASMA 阳性率较低的前提下,将巴黎标准中血清 IgG 水平 $\geq 2 \times$ ULN 调低至 $\geq 1.3 \times$ ULN,有助于检出更多患者,从而及时调整治疗方案。

2. 治疗:明确是 PBC 还是 AIH-PBC 重叠综合征诊断的意义在于两者治疗方法上可能不同。AIH-PBC 重叠综合征治疗方案尚未统一,以经验性治疗为主。治疗药物包括糖皮质激素、熊去氧胆酸(UDCA)、免疫抑制剂等。UDCA 对大多数 PBC 患者安全并能延长存活期;而糖皮质激素和(或)硫唑嘌呤免疫抑制剂治疗则能显著改善 AIH 患者的预后。相反,免疫抑制剂未被证实对 PBC 患者有益,且 UDCA 对 AIH 的疗效亦不明确。是否对 AIH-PBC 重叠综合征患者使用免疫抑制剂目前仍存在争议。有研究认为联合 UDCA 和免疫抑制剂治疗 AIH-PBC 重叠综合征的疗效优于单用 UDCA 治疗,并能减少肝纤维化的发生。AIH-PBC 重叠综合征的基本治疗原则是根据 ALP、GGT、AST、ALT 水平不同而区别对待。应分清患者的主次病因:若 AST 或 ALT $\geq 5 \times$ ULN, IgG $\geq 2 \times$ ULN、ASMA 阳性和(或)ANA 滴度 $\geq 1:1\ 000$ 时,以糖皮质激素、免疫抑制剂治疗为主;若 AMA/AMA-M2 亦阳性,伴 GGT 和 ALP 显著增高,则加用 UDCA 治疗。注意密切随访,及时调整药物剂量。患者在 AST、ALT、IgG、 γ -球蛋白、血浆胆红素等指标达到正常或接近正常水平后,可撤去硫唑嘌呤,而泼尼松(龙)能减为最低维持量(5~10 mg/d),临床和生化指标能持续缓解。一项欧洲多中心研究^[13]结果显示,88 例 AIH-PBC 重叠综合征患者中,37% 对 UDCA 单剂治疗无应答,重度界面性肝炎是无应答的独立危险因素。UDCA 和

免疫抑制剂联合治疗在 73% 初始治疗或对 UDCA 单剂治疗无应答的患者中有效,而进展期纤维化与对联合治疗无应答有关。二线免疫抑制剂(环孢素 A、他克莫司和吗替麦考酚酯)可诱导 54% 的对初始免疫抑制剂无应答的患者生化缓解。因此,大多数具有重度界面性肝炎的 PBC 患者对 UDCA 单剂治疗无生化应答,需加用免疫抑制剂。对糖皮质激素和硫唑嘌呤无应答者可考虑换用二线免疫抑制剂,从而使部分患者获得治疗应答^[14]。本课题组一项回顾性研究^[15]发现,与单纯 PBC 患者相比,具有 AIH 特征的 PBC 患者 ALT、AST 和 IgG 水平更高,UDCA 联合免疫抑制剂治疗组的短期应答率更高。应重视具有 AIH 特征的 PBC 以及重度 PBC 患者的短期治疗应答,疗效不理想的患者需及时调整治疗方案。总胆红素预测患者生存预后的效果最佳。

此外,由于 AIH-PBC 重叠综合征大多伴有胆汁淤积,患者可出现皮肤瘙痒、脂溶性维生素缺乏、代谢性骨病、脂肪泻等多种并发症,应根据轻、重、急、缓的不同对这些异常表现进行相应处理^[4]。

二、AIH-PSC 重叠综合征

PSC 是一种较为少见的慢性胆汁淤积性肝胆疾病,其特征为肝内外胆管弥漫性炎症和纤维化,引起胆管变形和节段性狭窄,病情呈进行性发展,最终导致胆汁性肝硬化和肝功能衰竭。组织学表现为中等或大胆管周围“洋葱皮”样管周纤维化伴随胆管上皮变性、萎缩最终被透明瘢痕组织所取代。AIH-PSC 重叠综合征需在确诊 PSC 的基础上满足肝组织学示界面性肝炎、淋巴浆细胞浸润、中重度门管区周围或纤维间隔周围炎症。只有存在典型界面性肝炎,同时出现明确的破坏性肉芽肿性胆管炎或纤维性阻塞性胆管炎时,才可考虑真性重叠综合征诊断的可能。

AIH-PSC 重叠综合征主要发生于中青年男性,儿童发病率亦较高^[16]。临床特征包括疲劳、黄疸、腹痛和复发性胆管感染,血清学表现为明显升高的 ALP 和 GGT,以及血清转氨酶和免疫球蛋白水平,且 AST/ALP 比值较高。AIH-PSC 重叠综合征患者的炎症性肠病发生率较高;自身抗体滴度较单纯 PSC 增高,主要为 ANA 和(或)ASMA 滴度升高;组织学特征为胆管消失、界面性肝炎、淋巴浆细胞浸润和玫瑰花结等^[17-18]。PSC 包括大胆管型和小胆管型 PSC。ERCP/MRCP 示大胆管型 PSC 可见胆管呈

串珠样改变;小胆管型 PSC 则显示大胆管正常,但血清学有典型的 PSC 特征。因此 AIH-PSC 重叠综合征包括大胆管型 PSC-AIH 重叠综合征和小胆管型 PSC-AIH 重叠综合征。

AIH-PSC 重叠综合征的诊断标准是相加性的,即在明确 PSC 诊断的基础上,同时存在 AIH(根据 AIH 积分系统)。美国 Mayo Clinic 的一项研究^[19]采用修订的 1999 年积分系统对 211 例 PSC 患者进行评估,3 例(1.4%)为“确定性”AIH 诊断,13 例(6.2%)为“可能性”诊断。之后,该课题组又进行了一项评估确诊 PSC 患者(共 147 例)罹患 AIH 情况的研究^[20],简化评分系统提示 2 例“可能的 AIH”,无“确定的 AIH”患者;而 1999 年 AIH 评分系统未能发现“可能或确定的 AIH”患者。因此有观点认为简化积分系统对 AIH-PSC 重叠综合征的特异性更高。

PSC 尚缺乏有效的药物治疗,虽然 UDCA($15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)联合糖皮质激素(泼尼松龙)或许可改善 AIH-PSC 重叠综合征患者的血清生化指标,但组织学和长期疗效未得到证实。norUDCA 是一种侧链缩短的 UDCA C23 同系物,在 PSC 小鼠中显示出较强的抗胆汁淤积、抗炎以及抗纤维化特性。最近,一项来自欧洲的多中心随机对照临床试验^[21]在 161 例未接受过 UDCA 治疗、伴血清 ALP 水平升高的 PSC 患者中评估口服 norUDCA 的安全性和疗效,主要终点是 ALP 水平从基线到治疗结束时的平均相对变化。在为期 12 周的治疗过程中,norUDCA 呈剂量依赖性地显著降低 ALP 水平。期待后续更大样本量的研究进一步证实 norUDCA 在 PSC 和 AIH-PSC 重叠综合征患者中的作用。

三、PBC-PSC 重叠综合征

PBC-PSC 重叠综合征病例仅限于个案报道,Jeevagan^[22]报道了 1 例 PBC-PSC 重叠综合征,该患者 ERCP 呈典型的 PSC 特征,而组织学上可见门管区大量淋巴浆细胞浸润,且在中小胆管周围出现淋巴滤泡,AMA、SLA 抗体、IgG、IgA、IgM 均在正常范围内,M2 弱阳性,生化检查示总胆红素和 ALP 明显增高($>10 \times \text{ULN}$),给予 UDCA 治疗(该患者同时存在类风湿性关节炎,予以泼尼松龙和硫唑嘌呤治疗)后,患者的血生化指标改善。

综上所述,在诊断重叠综合征时需结合临床、血清学、自身抗体、组织学,甚至影像学、治疗反应等特征综合分析。由于自身免疫性肝病的发病机

制不明、起病隐匿,加上本组疾病的发生和发展过程相对缓慢,因而给基础和临床研究工作带来极大困难。成功建立本组疾病的实验动物模型、制订各自身免疫性肝病重叠综合征的诊断标准、探索并确立疾病的治疗终点等均是目前急需解决的问题。

参考文献

- 1 Tanaka A, Ma X, Yokosuka O, et al. Autoimmune liver diseases in the Asia-Pacific region; Proceedings of APASL symposium on AIH and PBC 2016[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10 (6): 909-915.
- 2 Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology & Chinese Society of Infectious Diseases. Chinese consensus on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2015) [J]. *J Dig Dis*, 2017, 18 (5): 247-264.
- 3 Wang Q, Yang F, Miao Q, et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2016, 66: 98-107.
- 4 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.
- 5 Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes; the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue[J]. *J Hepatol*, 2011, 54 (2): 374-385.
- 6 Webb GJ, Hirschfield GM, Krawitt EL, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 247-292.
- 7 Miao Q, Bian Z, Tang R, et al. Emperipolesis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2015, 48 (2-3): 226-235.
- 8 Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy[J]. *Hepatology*, 1998, 28 (2): 296-301.
- 9 Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8 (6): 530-534.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Wang Q, Selmi C, Zhou X, et al. Epigenetic considerations and the clinical reevaluation of the overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis [J]. *J Autoimmun*, 2013, 41: 140-145.
- 13 Ozaslan E, Efe C, Heurgué-Berlot A, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12 (5): 863-869.
- 14 Efe C, Hagström H, Ytting H, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15 (12): 1950-1956. e1.
- 15 Yang F, Wang Q, Wang Z, et al. The Natural History and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis with Clinical Features of Autoimmune Hepatitis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50 (1): 114-123.
- 16 Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood; a 16-year prospective study [J]. *Hepatology*, 2001, 33 (3): 544-553.
- 17 Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36 (5): 420-436.
- 18 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (4): 971-1004.
- 19 Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system [J]. *J Hepatol*, 2000, 33 (4): 537-542.
- 20 Chandok N, Silveira MG, Lindor KD. Comparing the simplified and international autoimmune hepatitis group criteria in primary sclerosing cholangitis [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2010, 6 (2): 108-112.
- 21 Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, et al; European PSC norUDCA Study Group. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis [J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (3): 549-558.
- 22 Jeevagan A. Overlap of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis - a rare coincidence or a new syndrome[J]. *Int J Gen Med*, 2010, 3: 143-146.