

原发性胆汁性胆管炎的诊治进展

施漪雯 尤红*

首都医科大学附属北京友谊医院肝病研究中心 肝硬化转化医学北京市重点实验室
国家消化系统疾病临床医学研究中心(100050)

摘要 近四十年来,原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者得益于熊去氧胆酸(UDCA)的广泛应用,治疗应答率和生存率逐年增加,预后得到普遍改善。然而部分患者对UDCA治疗应答不佳,长期结局较差。因此,根据患者的血清学和病理学特点,准确诊断、评估并进行风险分层对PBC的治疗十分重要。本文就PBC的诊治进展作一概述。

关键词 原发性胆汁性胆管炎; 熊去氧胆酸; 诊断; 治疗

Progress in Diagnosis and Treatment of Primary Biliary Cholangitis SHI Yiwen, YOU Hong. *Liver Disease Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University; Beijing Key Laboratory of Translational Medicine in Liver Cirrhosis; National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Beijing (100050)*

Correspondence to: YOU Hong, Email: youhong30@sina.com

Abstract In the past 40 years, patients with primary biliary cholangitis (PBC) have benefited from the extensive use of ursodeoxycholic acid (UDCA), resulting in increase of response rate and survival rate. The prognosis of PBC patients was significantly improved. However, some patients responded poorly to UDCA and with poor long-term outcome. Therefore, accurate diagnosis, evaluation and risk stratification based on serological and pathological characteristics of the patients are very important for the treatment of PBC. This article summarized the progress in diagnosis and treatment of PBC.

Key words Primary Biliary Cholangitis; Ursodeoxycholic Acid; Diagnosis; Therapy

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种相对少见的慢性胆汁淤积性肝病,表现为进行性小胆管破坏、消失,甚至出现肝纤维化、肝硬化以及肝功能失代偿。近年随着临床医师认知水平和重视程度的提高以及检测手段的普及,PBC检出率逐渐提高,且随着患者生存期延长,我国PBC发病率和患病率在一定范围内逐渐增加^[1],这与全球范围内的变化趋势大致相同。近四十年来,得益于熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)的广泛应用,PBC患者的治疗应答率逐渐增加,长期无移植生存率亦逐年增高^[2]。另一方面,尽管PBC患者的预后得到普遍改善,但常规治疗对部分患者的疗效仍欠佳,无应答患者10年内发生并发症的风险高达37.4%,且并发症发生后的长期结局普遍较差^[3]。因此,早期进行规范诊治对提高患者生存率十分必要。本文梳理了近期相关文献,对

PBC诊断和治疗方面的研究进展作一概述,以期对PBC的临床诊治有所帮助。

一、抗线粒体抗体(AMA)仍是PBC诊断的关键指标,仅AMA阳性但不伴胆汁淤积的PBC患者预后有待确定

胆管上皮细胞的自身免疫反应是PBC发病的关键,其中涉及多种自身抗体,以AMA和抗核抗体多见。AMA阳性是PBC患者中最常见的自身抗体表现,超过90%的PBC患者可表现为AMA阳性,因此AMA是最重要的诊断标准之一。对于不明原因的胆汁淤积患者,国内外指南亦推荐筛查AMA以排除PBC。目前认为AMA与PBC的疾病进程似乎无明确关联,但近期研究^[4]发现,对UDCA应答的PBC患者IgG-AMA水平较无应答者明显下降,提示PBC患者的自身抗体水平可能与疾病进展和治疗效果相关,治疗过程中患者的自身免疫特征应受到更多关注。

既往研究表明肝酶正常的AMA阳性患者中,

76% 可最终进展为 PBC。近期研究^[5]发现,碱性磷酸酶(ALP)正常、AMA 阳性、不符合 PBC 诊断的患者 1 年、3 年、5 年累积 PBC 发生率分别为 2%、7%、16%;且不论患者病情进展快慢,AMA 阳性人群的远期生存率低于普通人群,5 年生存率约为 75%。因此,AMA 阳性者应定期随访相关生化指标。对于 AMA 阴性患者,胆汁淤积的生化表现和病理学证据可辅助诊断 PBC。此外,越来越多的血清学特征被证实与 PBC 高度相关,血清抗体和标记物检测辅以常规检查,将改善 AMA 阴性患者诊断 PBC 的敏感性,甚至可能免除部分患者接受穿刺活检的痛苦。

二、多种自身抗体可辅助 AMA 阴性患者诊断,初步结果提示与预后有关

抗核抗体见于多种自身免疫性疾病。PBC 特异性抗核抗体分为核点型(如抗 gp210 抗体)和核周型(如抗 sp100 抗体),这些抗体的总体阳性率在 PBC 患者血清中不高,但在 AMA 阴性患者中可达 85%,且具有较高的特异性。近期研究发现,某些抗核抗体的出现还与 PBC 患者的长期预后密切相关,因此 PBC 特异性抗核抗体将成为辅助诊断 PBC 的有力指标。

抗 gp210 抗体在 PBC 患者中的阳性率约为 25%。Yang 等^[6]发现,我国 PBC 患者中抗 gp210 抗体阳性率为 48.2%,且与预后相关;抗 gp210 抗体阳性患者胆汁淤积表现更严重,易发展为终末期肝衰竭,长期预后更差。抗 gp210 抗体还与治疗应答相关,UDCA 治疗有效者的抗 gp210 抗体水平明显降低。PBC 患者中抗着丝点抗体阳性率为 20%~30%,且患者预后相对较好,但其发展为门静脉高压的可能性较高^[7]。日本肝胆疾病研究学会据此将 PBC 分为三个类型:抗 gp210 抗体阳性的黄疸/肝衰竭型、抗着丝点抗体阳性的门静脉高压型和双阴性的缓慢进展型^[8]。

抗 sp100 抗体在 PBC 患者中的阳性率为 27%,我国约为 14.1%。抗 sp100 抗体诊断 PBC 的特异性高达 94%~98%,对诊断 AMA 阴性者具有重要意义。欧洲肝脏研究学会发布的 PBC 指南建议,抗 sp100 抗体和抗 gp210 抗体双阳性的 AMA 阴性患者可诊断为 PBC^[9]。长期随访研究^[10]发现,抗 sp100 抗体水平在部分 PBC 患者中持续下降,且与患者肝纤维化程度(Ishak 评分)呈负相关。然而目

前尚无研究证实抗 sp100 抗体水平与患者长期预后的相关性。此外,抗 sp100 抗体与反复泌尿系统感染高度相关,提示细菌感染可能参与诱导自身免疫性疾病。

近年发现抗 KLHL12 抗体和抗 HK1 抗体是对 PBC 高度特异的两种抗体,其作用靶点分别位于细胞核内和线粒体外膜。这两种抗体与 MIT3、抗 gp210 抗体和抗 sp100 抗体联用,可大幅提高诊断敏感性。据报道,约 10%~35% 的 AMA 阴性 PBC 患者抗 KLHL12 抗体和抗 HK1 抗体阳性,与常规检查联用将使 AMA 阴性患者的检出率提高至 70% 左右^[11]。值得一提的是,得益于学术界与技术界的密切合作,这两种抗体是通过蛋白质组学策略,使用高密度人重组蛋白微阵列技术对 PBC 患者血清进行筛选而发现的,为非侵入性诊断工具的开发提供了新思路。

三、病理学证据仍是诊断 PBC 的金标准,无创纤维化指标的研究进展迅速

肝穿刺组织病理学检查并非 AMA/AMA-M2 阳性患者诊断所必需,但对于血清学证据不充分的肝内胆汁淤积症患者和临床怀疑合并其他疾病(如自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪性肝病)者,现有指南均推荐行肝穿刺活检^[9,12]。

经典的 PBC 病理学分期由 Scheuer 于 1967 年提出:Ⅰ期,胆管细胞炎症期;Ⅱ期,小胆管增生期;Ⅲ期,纤维化期;Ⅳ期,肝硬化期。该分期是临床应用最广泛的标准之一。最近有学者提出了更为简化的 PBC 半定量评分系统,评估内容包括肝纤维化、淋巴细胞性界面性肝炎和胆管比例三个方面。纤维化评分为 0~4 分:F0,无纤维化;F1,门管区或门管区周围纤维化;F2,少量纤维间隔;F3,较多纤维间隔;F4,肝硬化。淋巴细胞性界面性肝炎评分为 0~3 分,分别代表无、轻度、中度、重度。胆管比例是指包含至少 1 个胆管的门管区数量与门管区总数的比值,评分为 0~3 分。该评分系统又称为 FBI 评分系统,具有较好的重复性,与生化指标的相关性优于 Ludwig 分期和 Scheuer 分期,然而其与 PBC 患者长期预后的关系仍有待评估^[13]。

由于临床肝穿刺标本不易获得,且大部分患者的诊断无需通过病理学评估,因此应用无创诊断模型是更具可行性的一种替代方法。基于血清学、影

像学指标的无创诊断模型,在反映 PBC 病理学特征上具有较好的准确性,且作为非侵入性评估方式,较肝穿刺活检更便捷、应用更广泛,在一定程度上避免了抽样误差。

在慢性丙型肝炎、慢性乙型肝炎、非酒精性脂肪性肝纤维化患者中,多花紫藤凝集素阳性 Mac-2 结合蛋白(WFA⁺-M2BP)水平与肝纤维化程度具有较好的一致性。近年研究^[14]发现 PBC 患者 M2BP 水平与肝纤维化程度密切相关,M2BP 水平区分不同程度肝纤维化(Metavir 分期, F1 ~ F4)的能力随肝纤维化程度增加而上升,且患者基线 M2BP 水平与预后相关,M2BP 相对值 ≥ 2.0 者的病死率和肝功能失代偿发生率显著增加,其他常规血清学检测指标则与 PBC 患者肝纤维化程度缺乏特殊联系。国内研究认为 AST/PLT 比值指数(APRI)与肝纤维化 Scheuer 分期有一定相关性。但近期有研究^[15]发现,PBC 患者肝纤维化程度 Ludwig 分期与 APRI 评分、FORNS 指数、FIB-4 指数等无创指标均无显著关联。因此,以普通血清学指标反映肝纤维化程度尚不可靠。

肝脏硬度值(LSM)对 PBC 肝纤维化的诊断具有重要价值。据报道,LSM 预测肝纤维化分期的准确性可达 70% 以上,受试者操作特征曲线下面积(AUC)为 0.87 ~ 0.99,优于 APRI 评分等血清学指标,且 LSM 长期动态变化可能与病情进展相关^[16]。目前 LSM 是较为可靠的无创诊断指标,但在 PBC 患者诊断中的应用较少,仍需长期大样本研究进一步验证其价值。

四、UDCA 的治疗应答与预后相关,多种临床预后模型出现并应用

作为首个抗胆汁淤积药物,UDCA 已广泛应用于治疗 PBC 近二十年,其不仅可改善患者的胆汁淤积症状和生化指标,亦可延缓组织学表现恶化以及门静脉高压进展,从而延长患者的生存期。近数十年来,PBC 患者肝硬化失代偿发生率和肝硬化相关死亡率降低,接受肝移植术的患者减少,移植患者生存率得到改善^[3]。UDCA 的治疗应答率已成为影响患者预后的一大因素,对 UDCA 应答良好且治疗 1 年后 APRI 评分低者的 10 年并发症风险为 3%,对 UDCA 应答不佳且 APRI 评分高者的 10 年并发症风险为 37%^[2]。

目前,评估 UDCA 应答的标准不再仅限于早期的巴塞罗那标准、巴黎标准等简单标准,基于大样本、长期队列研究的 UK-PBC^[17]、GLOBE 模型^[18]可提供更为量化、个体化的评估,有助于指导患者风险分层和治疗。此外,更多诊断界值、标记物与 PBC 患者预后的关系亦不断被证实。有研究^[19]发现基线和 UDCA 治疗 1 年后的 APRI 评分均与患者预后相关,APRI 评分界值均为 0.54,该结果可能有助于应答不佳者的早期发现。ALP 水平升高是 PBC 患者最常见的生化异常,对患者预后具有重要提示作用。目前的应答模型中均包含对 ALP 水平改善情况的评估。一项 meta 分析显示,以 ALP 正常值上限的 2 倍和胆红素正常值上限作为界值,可预测 PBC 患者治疗 5 年内的死亡/肝移植事件^[20]。细胞角蛋白(CK)-18 在多种慢性肝病中可作为肝纤维化分期的生物标记物,有研究^[21]发现 PBC 患者中 CK-18 片段 M30 水平可随治疗而逐渐下降,片段 M65 水平无明显变化,但与患者的应答更为相关。上述模型和标记物可能作为 PBC 患者预后的早期预测指标。

五、风险分层治疗成为趋势,应答良好和早期患者建议维持标准治疗

欧洲肝脏研究学会发布的指南建议对 PBC 患者进行风险分层治疗,笔者将对标准治疗和进一步治疗两种策略进行阐述。对 UDCA 应答良好的早期 PBC 患者可维持 UDCA 单药治疗,对于早期患者的治疗尚无统一标准。根据巴黎 II 标准,胆红素、ALP 正常而 $AST \leq 1.5$ 倍正常值上限的患者短期内进展风险较低。然而巴黎 II 研究中仍有一定比例的患者可进展为 UDCA 无应答,继而发生肝功能失代偿、死亡等终点事件。因此,一般认为无症状、无肝纤维化、无肝硬化且不合并自身免疫性肝炎的早期 PBC 患者可继续接受 UDCA 治疗。新近研究^[22]发现,早期 PBC 进展缓慢,短期内不治疗对患者结局的影响并不明显,因此早期无症状、 $ALP < 1.67$ 倍正常值上限、胆红素正常、组织学分期 I ~ II 期的 PBC 患者可不急于治疗。该结论虽与主流观点相悖,且需更多研究加以验证,但对于 UDCA 药物不可及的患者,观察和等待为他们提供了另一种选择。

六、应答不佳和预后不良的患者需进一步治疗,奥贝胆酸等新药具有应用前景

诊断时年龄较小、有症状、伴有肝纤维化/肝硬化或重叠自身免疫性肝炎的 PBC 患者往往预后不良。此外,美国肝病研究学会发布的 PBC 指南推荐相关新药的临床试验可纳入应答不佳的 PBC 患者,应答标准定义为 ALP < 3 倍正常值上限、AST < 2 倍正常值上限以及胆红素水平 < 1.0 mg/dL (1 mg/dL = 17.1 μmol/L)。而奥贝胆酸相关研究^[23]所纳入的 UDCA 应答不佳者均符合 ALP > 1.67 倍正常值上限且胆红素 > 2 倍正常值上限的标准。

对标准治疗应答不佳的 PBC 患者发展为终末期肝病的风险增加,需联合进一步治疗。目前奥贝胆酸、布地奈德、贝特类药物等正逐步应用于临床,其中奥贝胆酸已于 2016 年在美国和欧洲上市。在 II 期和 III 期临床试验中,奥贝胆酸均表现出显著降低 ALP 水平的疗效,但由于治疗时间较短,奥贝胆酸在组织学改善方面的疗效尚未得到证实,且改善肝纤维化无创指标的作用并不明显^[23]。瘙痒是奥贝胆酸较为突出的不良反应,以高剂量治疗后,超过 80% 的患者出现了瘙痒,部分患者甚至因此停药。新近有文献报道了 1 例患者停用 UDCA 改用奥贝胆酸(5 mg/d)治疗后出现了胆红素水平显著升高伴严重黄疸^[24]。尽管具体机制尚不明确,但奥贝胆酸的疗效和安全性仍需更多长期研究加以验证。

布地奈德作为一类局部特异性糖皮质激素,具有较高的肝首过效应,可在一定程度上改善 ALP 和胆红素水平,是潜在的 PBC 二线治疗药物之一。研究表明贝特类药物可改善 PBC 患者的生化指标和瘙痒症状,但存在肌痛、肌酐水平升高等不良反应。单克隆抗体药物已在其他自身免疫性疾病中得到广泛应用,但对 PBC 患者的疗效尚缺乏大规模临床研究证实。尤特克单抗、利妥昔单抗可有效降低 PBC 患者血清 IgM、AMA 和 ALP 水平。间充质干细胞(MSC)移植亦被认为是自身免疫性肝病的潜在治疗手段,国内已针对其开展相关临床研究。据报道 UDCA 与 MSC 移植联用的耐受性良好,可诱导患者 ALP 和 γ-谷氨酰转肽酶(GGT)水平下降。然而 MSC 移植仍面临潜在的安全问题^[25],离临床应用尚有距离。

七、结语

目前对 PBC 的认识正不断增加,但 PBC 的发病机制尚未完全阐明,对于 UDCA 应答欠佳患者的诊

疗仍需进一步探索。结合病理学特征、自身抗体浓度、血清标记物水平、影像学手段和其他无创诊断模型,将提高对 PBC 的早期识别和个体化、分层治疗能力,并促使对 PBC 的管理进入新阶段。

参考文献

- 1 Wang L, Gershwin ME, Wang FS. Primary biliary cholangitis in China[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32 (3): 195-203.
- 2 Murillo Perez CF, Goet JC, Lammers WJ, et al; GLOBAL PBC Study Group. Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history[J]. *Hepatology*, 2018, 67 (5): 1920-1930.
- 3 Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, et al. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113 (2): 254-264.
- 4 Tang L, Zhong R, He X, et al. Evidence for the association between IgG-antimitochondrial antibody and biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment in primary biliary cholangitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32 (3): 659-666.
- 5 Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al; French network of Immunology Laboratories. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis[J]. *Hepatology*, 2017, 65 (1): 152-163.
- 6 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.
- 7 Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2007, 45 (1): 118-127.
- 8 Working Subgroup (English version) for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis: The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan [J].

- Hepatol Res, 2014, 44 Suppl S1: 71-90.
- 9 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.
 - 10 Tana MM, Shums Z, Milo J, et al. The Significance of Autoantibody Changes Over Time in Primary Biliary Cirrhosis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144 (4): 601-606.
 - 11 Norman GL, Yang CY, Ostendorff HP, et al. Anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1: novel autoantibodies in primary biliary cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2015, 35 (2): 642-651.
 - 12 中华医学会肝病学会; 中华医学会消化病学会; 中华医学会感染病学会. 原发性硬化性胆管炎诊断和治疗专家共识(2015) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32 (1): 23-31.
 - 13 Wendum D, Boëlle PY, Bedossa P, et al. Primary biliary cirrhosis: proposal for a new simple histological scoring system [J]. *Liver Int*, 2015, 35 (2): 652-659.
 - 14 Umemura T, Joshita S, Sekiguchi T, et al. Serum Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2-Binding Protein Level Predicts Liver Fibrosis and Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110 (6): 857-864.
 - 15 Stasi C, Leoncini L, Biagini MR, et al. Assessment of liver fibrosis in primary biliary cholangitis: Comparison between indirect serum markers and fibrosis morphometry [J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48 (3): 298-301.
 - 16 Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2012, 56 (1): 198-208.
 - 17 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.
 - 18 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.
 - 19 Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response [J]. *J Hepatol*, 2014, 60 (6): 1249-1258.
 - 20 Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al; Global PBC Study Group. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147 (6): 1338-1349. e5; quiz e15.
 - 21 Hayashi M, Abe K, Fujita M, et al. Serum levels of a cell death biomarker predict the development of cirrhosis-related conditions in primary biliary cholangitis [J]. *Med Mol Morphol*, 2018. [Epub ahead of print]
 - 22 Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al; Japan PBC Study Group (JPBCSG). Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis [J]. *Hepatol Res*, 2018. [Epub ahead of print]
 - 23 Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al; POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (7): 631-643.
 - 24 Quigley G, Al Ani M, Nadir A. Occurrence of Jaundice Following Simultaneous Ursodeoxycholic Acid Cessation and Obeticholic Acid Initiation [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63 (2): 529-532.
 - 25 Arsenijevic A, Harrell CR, Fellabaum C, et al. Mesenchymal Stem Cells as New Therapeutic Agents for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2017, 2017: 7492836.

(2018-03-07 收稿)