

正确认识系统性红斑狼疮肝脏受累的病理学谱^{*}

郭茹茹 吕良敬[#]

上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科(200001)

摘要 系统性红斑狼疮(SLE)是系统性自身免疫性疾病的原型疾病,以多系统受累和产生多种自身抗体为特征。患者的临床表现多样,可表现为轻度关节肿痛、皮肤受累、甚至严重危及生命的内脏器官受累等。在临床中,由于 SLE 疾病本身累及肝脏,出现严重肝损伤或暴发性肝衰竭的情况并不常见。肝脏并非 SLE 的主要累及器官,但肝酶升高等肝脏损伤表现在 SLE 中较为常见,肝活检结果是确诊的金标准。本文综合 SLE 合并肝损伤的报道,对其中因 SLE 疾病本身而导致的肝损伤病理学特征进行总结,以期提高对 SLE 并发肝损伤的组织病理学谱的认识。

关键词 红斑狼疮, 系统性; 肝损伤; 病理学; 诊断

Accurate Understanding of Pathological Profile in Systemic Lupus Erythematosus With Liver Damage GUO Ruru, LÜ Liangjing. Department of Rheumatology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai (200001)

Correspondence to: LÜ Liangjing, Email: lu_liangjing@163.com

Abstract Systemic lupus erythematosus (SLE) is a prototypic autoimmune disease characterized by multisystemic organ involvement and production of multiple autoantibodies. The clinical manifestations of patients varied, ranging from mild joint pain and skin involvement to life-threatening internal organs involvement. In clinical practice, it is not common to have severe liver damage or even fulminant hepatic failure due to SLE disease itself. Liver is not the main organ to be involved in SLE, but abnormal elevation of liver enzyme is common in SLE. Liver biopsy is the gold standard for definite diagnosis. This article summarized the current reports of SLE with liver damage and analyzed the pathological changes of liver lesions due to SLE disease itself for improving the understanding of histopathology profile of SLE complicated with liver damage.

Key words Lupus Erythematosus, Systemic; Liver Damage; Pathology; Diagnosis

在自身免疫性疾病中导致肝功能异常的疾病大致可归结为两大类^[1]:器官特异性自身免疫性疾病[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)]和系统性自身免疫性疾病本身累及肝脏[系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征(SS)、系统性硬皮病(SSc)、抗心磷脂综合征(APS)等]。这两类疾病可同时或贯序发生于同一患者的病程中。SLE 患者出现肝功能异常时^[2-3],同时合并 AIH 的比例高达 2.7%~20%,约 2.7%~15% 的患者合并 PBC。有学者甚至指出

AIH 可能是 SLE 患者累及肝脏的表现,但这两种疾病的发病机制尚不完全清楚。这些同时或贯序出现的肝功能异常均可归因于异常的免疫状态,但因原发疾病不同,在针对肝损伤的治疗中各有偏向。目前对 SLE 和 AIH 之间是否存在因果或包容关系存在很大争议,且肝脏的组织病理学变化各异,疾病的转归也因此大相径庭。

临床上 AIH 和 SLE 引起的肝损伤较为常见,因两者均好发于成年女性且部分临床表现和血清学结果相似而容易误诊,如两者均可表现出多关节肿痛、皮疹、高 γ 球蛋白血症、抗核抗体阳性、抗平滑肌抗体阳性、抗核糖核蛋白抗体阳性、抗心磷脂抗体阳性等^[4-5]。1959 年 Mackay 等^[6]将 AIH 描述为狼疮样肝炎,且 25% 的 AIH 患者符合美国风湿病学会(ACR)制定的 SLE 诊断标准^[7-9],并对激素治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.05.008

^{*} 基金项目:国家重点研发计划(2017YFC0909002);上海交通大学医学院高峰高原计划—“研究型医师”以及“临床专职科研队伍”项目(20152214)

[#] 本文通信作者,Email: lu_liangjing@163.com

敏感。但 AIH 和 SLE 归属于两类不同的疾病,疾病管理和预后存在极大差异。因此正确认识 SLE 累及肝脏的组织病理学谱对疾病的诊断、治疗和预后具有重要指导意义。

SLE 性肝损伤的组织病理学谱缺乏特异性,可表现为肝细胞脂肪浸润、肝细胞坏死、萎缩、炎症细胞浸润等^[10],主要包括以下五种类型。

①门管区改变:门管区可涉及多种非特异性改变,包括门管区炎症、血管异常、界面性肝炎、慢性持续性肝炎、非特异性反应性肝炎、门管区纤维化、导管周围纤维化等^[6,11-12]。其中门管区炎症最为常见,组织病理检查常显示轻中度炎症细胞浸润,包括淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞,偶见嗜酸性粒细胞,但一般缺乏淋巴滤泡、胆管上皮细胞损伤、显著浆细胞浸润、肝细胞玫瑰花结形成等病理特征^[11]。

②肝小叶改变:少部分 SLE 患者可见肝小叶病变,包括局部炎症、肝细胞水肿变性、脂肪变性、局灶性坏死^[11-12]。其中脂肪变性是相对常见的病理改变,这可能与 SLE 患者长期接受激素治疗有关,甚至有学者认为这是 SLE 性肝损伤较为特异性的病理改变^[2]。

③血管病变:SLE 的主要病理改变为炎症反应和血管异常,全身受累器官的中小血管因免疫复合物的沉积而出现管壁炎症和坏死,导致局部组织缺血、器官功能障碍。SLE 血管炎亦可引起肝脏损伤^[13],补体、抗原抗体复合物等沉积于肝脏血管从而导致肝功能异常。常见肝损伤的血管病理改变包括:肝淤血、门管区血管异常、血管瘤、紫癜样肝病、动脉炎、梗死、动脉瘤^[14]。既往研究指出 SLE 性肝损伤病理结果中,76% 为肝淤血、22% 为动脉炎、11.5% 为紫癜样肝病,血管瘤和肝结节性再生性增生均占 5%^[15],1 例患者发展为肝梗死。另有报道指出,肝结节性再生性增生在 SLE 性肝损伤患者中的发生率可高达 43%^[11],部分伴有门管区轻中度炎症,甚至桥接纤维化。这可能与免疫复合物沉积于小血管导致闭塞性静脉炎有关。

④胆管相关的改变:此类型的病理报道在 SLE 性肝损伤中并不常见,既往个案报道提及的胆管相

关改变包括胆汁淤积、胆管炎、导管周围纤维化、急性胆汁淤积性肝炎^[7,12]。Runyon 等^[16]在 SLE 肝硬化患者中观察到一种少见的胆汁淤积类型,类似于微胆管胆汁淤积,这可能是肝细胞玫瑰花结的一种形式。

⑤晚期肝纤维化/肝硬化:既往认为 SLE 患者极少合并重症肝炎或肝衰竭。日本一项研究^[15]显示 SLE 患者中 2.4% 合并慢性肝炎,1.1% 进展为肝硬化。这些患者的病理学检查可见门管区纤维化、桥接纤维化^[6,11]。

SLE 是自身免疫性疾病的原型疾病,可累及机体各器官。与狼疮肾炎的独特病理改变不同,SLE 肝脏受累的组织病理学表现多样。临床上最为常见的改变是 SLE 并发亚临床肝病,发病率可高达 80%^[17],表现为轻度肝酶异常升高,常见于活动期 SLE 患者。亚临床肝病随着 SLE 病情的控制以及对症处理后,可恢复正常,预后良好。但仍有 8% ~ 23% 的 SLE 患者出现持续肝酶异常^[18-19],单纯依赖临床表现和血清学检查可能导致误诊。SLE 性肝损伤的临床表现和血清学结果与 AIH 有较多相似的改变,使疾病的诊断、治疗和预后评估存在一定的困难。AIH 患者肝脏组织学可见慢性活动性肝炎改变^[7],表现为门静脉周围淋巴细胞浸润、碎屑状坏死、界面性肝炎、小叶肝炎、肝细胞玫瑰花结形成,并常伴有密集的浆细胞浸润,而 SLE 性肝损伤则多为非特异性改变,可为上述五种病理表现中的任何一种或多种组合改变,可能狼疮性肝损伤中血管改变与疾病本身关系最为密切。与大多数 SLE 性肝损伤相比,AIH 组织病理学进展较快,未经治疗的 AIH 预后较差,据报道 5 年生存率低于 25%,10 年生存率仅为 10%^[20]。

总之,SLE 性肝损伤无论在临床表现、血清学检查和组织病理学谱与 AIH 均有一定的相似性,但两者的疾病管理和预后存在明显差异。SLE 为多克隆疾病,机体内可产生大量不同类型的自身抗体,导致器官损害,免疫荧光检查结合组织病理学谱或许可发现 SLE 性肝损伤较为特异性的标记。临床中亟需新的标记物和更为特异性的组织病理学特征来明确疾病的诊断。

参考文献

- 1 De Santis M, Crotti C, Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27 (4): 543-551.
- 2 Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver [J]. *Liver*, 2000, 20 (5): 366-373.
- 3 Efe C, Ozaslan E, Nasiroglu N, et al. The development of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome during the course of connective tissue diseases: report of three cases and review of the literature [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55 (8): 2417-2421.
- 4 Vergani D, Mieli-Vergani G. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012, 42 (3): 309-321.
- 5 Alves SC, Fasano S, Isenberg DA. Autoimmune gastrointestinal complications in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review [J]. *Lupus*, 2016, 25 (14): 1509-1519.
- 6 Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus [J]. *Lancet*, 1959, 1 (7063): 65-69.
- 7 Adiga A, Nugent K. Lupus Hepatitis and Autoimmune Hepatitis (Lupoid Hepatitis) [J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353 (4): 329-335.
- 8 Fries JF, Siegel RC. Testing the 'preliminary criteria for classification of SLE' [J]. *Ann Rheum Dis*, 1973, 32 (2): 171-177.
- 9 Chwalińska-Sadowska H, Milewski B, Maldyk H. Diagnostic troubles connected with differentiation of systemic lupus erythematosus against chronic active hepatitis [J]. *Mater Med Pol*, 1977, 9 (1): 60-64.
- 10 Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 35 (4): 345-349.
- 11 Vaiphei K, Bhatia A, Sinha SK. Liver pathology in collagen vascular disorders highlighting the vascular changes within portal tracts [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2011, 54 (1): 25-31.
- 12 Zheng RH, Wang JH, Wang SB, et al. Clinical and immunopathological features of patients with lupus hepatitis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126 (2): 260-266.
- 13 Wangkaew S, Lertprasertsuk N, Chotirosniramit A, et al. Hepatic vasculitis presenting with multiple sterile liver abscesses in a patient with systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Rheum Dis*, 2007, 10 (1): 64-68.
- 14 Liu C, Tang QB, Zeng H, et al. Clinical and pathological analysis of hepatic artery aneurysm in a patient with systemic lupus erythematosus: report of a case [J]. *Surg Today*, 2011, 41 (11): 1571-1574.
- 15 Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K, et al. The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese Autopsy Registry Data [J]. *Hum Pathol*, 1992, 23 (10): 1151-1158.
- 16 Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature [J]. *Am J Med*, 1980, 69 (2): 187-194.
- 17 Takahashi A, Abe K, Saito R, et al. Liver dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Intern Med*, 2013, 52 (13): 1461-1465.
- 18 González LA, Orrego M, Ramírez LA, et al. Primary biliary cirrhosis/autoimmune hepatitis overlap syndrome developing in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature [J]. *Lupus*, 2011, 20 (1): 108-111.
- 19 Kaw R, Gota C, Bennett A, et al. Lupus-related hepatitis: complication of lupus or autoimmune association? Case report and review of the literature [J]. *Dig Dis Sci*, 2006, 51 (4): 813-818.
- 20 Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis [J]. *J Autoimmun*, 2016, 75: 6-19.

(2018-05-07 收稿)