

世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (Volume 12 Number 2)



2/2004

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (总第119期)

述 评	253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军
胃 癌	258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦 262 胃癌前病变p21 ^{ras} , c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡 玲, 劳绍贤 266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青
肝 癌	271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达 邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南 276 肝癌细胞H ₂₂ 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究 张娟, 张锦堃, 卓少宏 280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达 周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张 莉, 周鹤俊 283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林
病毒性肝炎	286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞 302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花 306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因 刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花 311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林 315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅 319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究 张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏 323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究 李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮 327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳 332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明
基础研究	336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定 蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭 339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析 刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻 344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪 347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和Ic-fos表达 杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005
November 11-15, 2005
isgcon2005@yahoo.co.in
www.isgcon2005.com
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course
November 18-19, 2005
www.asge.org/education
- II Latvian Gastroenterology Congress
November 29, 2005
gec@stradini.lv
www.gastroenterologs.lv
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases
December 1-3, 2005
c.chase@imedex.com
www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus
February 22-25, 2006
isde@sapmea.asn.au
www.isde.net

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(半月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2004-02-15
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街77号

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市2345信箱
E-mail: wjgd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京市399信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市2345信箱)
电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

2005年版版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号
82-262

国外代号
M 4481

国内定价
每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证
1401004000050

www.wjgnet.com

自身免疫性肝炎诊断与治疗

欧 强, 谭德明

欧强, 谭德明, 中南大学湘雅医院传染科 湖南省长沙市 410008
项目负责人: 欧强, 410008, 湖南省长沙市, 中南大学湘雅医院传染科.
ouqiang7606@sohu.com
电话: 0731-4362620
收稿日期: 2003-08-07 接受日期: 2003-09-24

摘要

我国是慢性肝病的高发区, 病毒性肝炎占大多数, 但是肝炎病毒感染指标阴性、原因不明的慢性肝病患者也并非少见, 其中一部分可能是自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH). AIH 是一种原因不明, 伴血清自身免疫性抗体阳性、高球蛋白血症和肝脏慢性炎症及纤维化组织学改变的反应性肝病. 本病临床较为少见, 各年龄人群均可发病, 其病因、发病机制至今尚不清楚, 临床上对其诊断与治疗也存在较大分歧. 我们结合近几年国外文献, 综述了自身免疫性肝炎诊断与治疗研究进展.

欧强, 谭德明. 自身免疫性肝炎诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2004;12(2): 450-453

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/450.asp>

0 引言

我国是慢性肝病的高发区, 病毒性肝炎占大多数, 但是肝炎病毒感染指标阴性、原因不明的慢性肝病患者也并非少见, 其中一部分可能是自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH). AIH 是一种原因不明, 伴血清自身免疫性抗体阳性、高球蛋白血症和肝脏慢性炎症及纤维化组织学改变的反应性肝病^[1-2], 既往曾命名为自身免疫性慢性活动性肝炎. 本病全球散发, 各年龄人群均可发病, 人们对其认识还不充分, 许多问题如相关病因、发病机制至今尚不清楚^[3-4], 临床上对其诊断与治疗也存在较大分歧. 本文就 AIH 诊断与治疗及相关问题, 结合近几年国外文献, 作一简要综述.

1 AIH 的诊断

1.1 临床特点 AIH 常呈隐袭性发生, 患者可很长一段时间完全无症状. 部分患者也可呈现急性、亚急性发作, 临床上很难与急性病毒性肝炎相鉴别. 该病各年龄人群均可发病, 青春期(15-24 岁)和女性绝经期前后(45-60 岁)为两个好发年龄段. AIH 的临床特点主要有^[5]: (1)女性患者多见(女:男为 4-6:1). (2)类似病毒性肝炎的症状和体征, 如极度乏力、右上腹不适或疼痛、肝脾肿大、黄疸、腹水等. 约 10% 的患者无任何症状. (3)血液中存在自身免疫性抗体. (4)肝功能异常, 如转氨

酶、胆红素、AKP、r-GT 升高. 肝功能异常程度与肝活检组织学病变的严重程度并不完全一致. (5)各型病毒性肝炎病原学检查为阴性. (6)血清球蛋白, 尤其是 r-球蛋白增高. (7)肝脏病理组织学检查示轻、中度慢性肝炎表现, 小叶性肝炎多见^[3]. (8)10-50% 的患者伴有肝外免疫性疾病, 如自身免疫性甲状腺炎、溃疡性结肠炎、滑膜炎等.

1.2 AIH 的相关自身抗体 血清自身免疫性抗体是 AIH 的重要特征之一, 也是 AIH 诊断和分型的必备条件^[6-7]. AIH 中的主要自身抗体有^[8-9]: 抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗肝肾微粒体抗体(ALKM)、抗可溶性肝抗原抗体(ASLAA). 同时还可以检出各种非疾病特异性抗体如抗中性粒细胞胞质抗体(CANCA)、抗无唾液酸糖蛋白受体抗体(ASG-PR). 最近又发现许多 AIH 患者中存在抗肝细胞胞质抗原 I 型抗体(LC I A)、抗细胞角蛋白抗体(CK-8, 18, 19)和识别肝脏、胰腺细胞胞质抗原的抗肝胰抗体(ALP)^[10]. 相信, 随着检测水平及方法的不断发展和提高, 将会发现更多与 AIH 相关的自身免疫抗体.

1.3 诊断和分型 AIH 缺乏特异性诊断方法, 必须综合临床、实验室检查、肝组织学特点, 并排除其他致肝损害病因(药物、酒精、病毒、寄生虫)后才可确诊^[11]. 1993 年国际 AIH 学术组(International autoimmune hepatitis group, IAIHG)统一了 AIH 的诊断标准^[12]: (1)IgG 甲型肝炎病毒抗体、HBcAb-IgM 抗体和 HCV 抗体阴性及无致肝病毒(巨细胞病毒、EB 病毒)感染征象, 无肠外接触血液或血制品; (2)自身免疫抗体(ANA, ASMA, LKM-1, SLA)滴度成人大于或等于 1:80, 儿童大于或等于 1:20 阳性; (3)血清 r-球蛋白或 IgG 浓度超过正常上限的 1.5 倍; (4)肝生化检查:转氨酶异常, 特别是无血清碱性酶显著增高(如升高并不排除). 血清抗-1-抗胰蛋白酶、铜、铜蓝蛋白正常; (5)肝病理组织学:中度慢活肝或伴有碎片样坏死的严重活动表现, 抑或小叶性肝炎, 小叶中央和门脉区的架桥样坏死, 但无胆汁淤积、铜沉积或其他任何提示不同病因的改变; (6)其他病因因素:男每日饮酒小于或等于 35 g, 女小于或等于 25 g, 晚近无服用肝毒性药物史. 同时 IAIHG 还根据 AIH 的重要症状和体征制定了一个含有组织学指标的评分系统.

1999 年国际 AIH 小组重新修订了 AIH 的评分系统^[13]. 与 1993 年制定的评分系统相比, 新修订后的 AIH 评分系统更为科学, 确诊或疑诊 AIH 的敏感性达 89.8%,

但也存在不足, 尤其是其特异性较低. Talwalkar et al^[14]对 137 例原发性胆汁性肝硬化(PBC)使用新修订的 AIH 评分系统评分, 显示有近 20% 的 PBC 会疑诊为 AIH. 故有学者建议对那些评分已达 AIH 确诊或疑诊标准, 但常规激素治疗无效者, 需行胆管造影术以排除原发

性胆管疾病. 另外也有文献报道使用修订后的 AIH 评分系统难以诊断急性发作的 AIH. AIH 的评分系统仍需进一步完善^[15], 见表 1.

根据血清自身免疫抗体的不同, 结合发病情况、病程经过及对治疗的反应, 目前将 AIH 分为 4 型, 见表 2.

表 1 自身免疫性肝炎国际评分系统(1999 IAHG)

指标	记分	指标	记分
性别		其他因素	
女	+2	肝损害药物病史: 有	-4
男	0	无	+1
血清 ALP/ALT		酗酒(平均消耗量) <25 g/d	+2
>3.0	-2	>60 g/d	-2
1.5-3.0	0	遗传因素:HLADR3 或 DR4	+1
<1.5	+2	伴随其他自身免疫性疾病	+2
血清球蛋白类高于正常上限倍数		对治疗的反应 完全有效	+2
>2.0	+3	治疗终止后复发	+3
1.5-2.0	+2	肝脏病理组织学: 桥状坏死	+3
1.0-1.5	+1	淋巴细胞浸润占优势	+1
<1.0	0	肝细胞玫瑰花瓣样改变	+1
自身抗体阳性		缺乏上述改变	-5
成人 ANA, SMA 或 LKM-1		胆管改变	-3
>1:80	+3	其他组织学改变	-3
1:80	+2	肝炎病毒标志物 阳性	-3
1:40	+1	阴性	+3
<1:40	0		
抗线粒体抗体(AMA) 阳性	-4		
阴性	0		
其他已确定自身抗体 阳性	+2		

确诊: 总积分治疗前>15 及治疗后>17; 疑诊: 治疗前 10-15 及治疗后 12-17 分.

表 2 各型自身免疫性肝炎(AIH)特点

类型	相关阳性抗体	临床特点	治疗效果
AIH- I 型	ANA 和(或)ASMA	起病较慢, 女性多见, 常伴有高丙种球蛋白血症	较好
AIH- II a 型	ALKM-1	多为女性, 常伴肝外自身免疫性疾病	较好
AIH- II b 型	ALKM-1、HCV-Ab	年龄较大, 常见于男性	欠佳, 需行肝移植 ^[16]
AIH- III 型	ASLAA/ALP	与 AIH- I 型相似	有效
AIH- IV 型	无	具有 AIH 的典型表现	有效

ANA: 抗核抗体; ASMA: 抗平滑肌抗体; ALKM: 抗肝肾微粒体抗体; ASLAA: 抗可溶性肝抗原抗体、ALP: 抗肝胰抗体.

表 3 自身免疫性肝炎(AIH)推荐治疗方案

	单一治疗	联合治疗
诱导缓解期	强的松: 首剂 60 mg/d, 4 wk 内减至维持量	强的松: 首剂 30mg/d, 4 wk 内减至维持量 硫唑嘌呤: 50 mg/d
维持治疗期	强的松: 20 mg/d 或更低或硫唑嘌呤: 每日 2 mg/kg	强的松: 20 mg/d 或更低硫唑嘌呤: 50 mg/d
临床缓解	强的松: 每周减量 2.5 mg	强的松: 每周减量 2.5 mg
后撤药	硫唑嘌呤: 每 3 wk 减量 25 mg	硫唑嘌呤: 每 3 wk 减量 25 mg

临床缓解是指持续治疗 12-24 mo, 肝生化正常, 组织病理学改善. 维持治疗过程中应避免过早或突然停药. 目前关于药物如何减量的规定并不统一. 对于症状较轻、转氨酶低于正常值上限 5 倍的年轻 AIH 患者可直接用维持量治疗.

2 AIH的治疗和预后

重型 AIH 如果不及早诊断和治疗, 常常发展为肝硬化甚至肝衰竭^[17], 死亡率高达 80% 以上. 目前主张对急性发病, 转氨酶高于正常值上限 5-10 倍的 AIH 患者尽早治疗, 而对于年龄偏大、发病较缓、症状不明显、转氨酶低于正常值上限 5-10 倍的 AIH 患者则要权衡治疗的利弊决定治疗与否.

2.1 内科标准治疗 单用强的松或强的松联用硫唑嘌呤, 是治疗 AIH 的标准免疫抑制治疗法. 文献报道强的松联用硫唑嘌呤能减轻其副作用. 一般认为联合疗法适用于年龄偏大, 伴有骨质疏松症、代谢性疾病或精神症状的 AIH 患者, 而对年龄较轻, 伴有血液系统疾病的患者单用激素治疗. 目前学术界推荐的治疗方案见表 3^[18]. 现代医学研究证实, 长期使用免疫抑制剂可阻止肝纤维化进程, 保护肝细胞, 而早期或突然撤药会导致 50-80% 的患者复发, 增加肝纤维化甚至肝衰竭的发生率, 故临床上主张长期维持治疗(硫唑嘌呤, 每天 2 mg/kg)^[19]. 80% 以上的 AIH 患者经糖皮质激素和(或)其他免疫抑制剂治疗可减轻肝组织损伤, 纠正肝生化异常, 改善肝脏病理组织学改变, 最终降低死亡率. 长期服用激素可诱发消化道出血、引起水钠潴留、增加肝性骨病等严重毒副作用, 治疗中需注意观察, 一旦发现, 应及时停药. AIH 易复发, Czaja et al^[20]认为抗 SLA 抗体与 HLA-DR3, DRB1*0301 相关联, 可能是 AIH 复发的遗传替代标志物. 最近有报道提出首次激素治疗效果较好者以及复发后再治疗者可获得较持久的缓解^[21].

2.2 免疫抑制剂治疗 强的松和(或)硫唑嘌呤治疗顽固性 AIH 疗效并不理想^[22]. 应用类似于器官移植术后免疫抑制方法治疗重型或顽固性 AIH 目前正在多中心临床试验中进行研究.

2.2.1 环孢霉素 A (cyclosporin A CyA) CyA 能减低细胞表面淋巴活性因子的表达, 具有抑制 T 淋巴细胞功能的作用. 有学者用 CyA (每日 2-3 mg/kg) 治疗 32 例 AIH- I 型和 4 例 AIH- II 型患儿时发现所有肝脏组织学得到明显的改善, 提示治疗有效. 在另外一个开放性多中心研究中, 用小剂量强的松联合硫唑嘌呤治疗 32 例 AIH 患儿 1 mo 后停药, 再单用 CyA 治疗 6 mo, 结果发现有 25 例转氨酶在 6 mo 内降为正常, 1 a 后所有患者的转氨酶正常. 同时发现 AIH 患者对 CyA 具有良好的耐受性.

2.2.2 他克罗姆 (tacrolimus FK-506) FK-506 是一种大环内酯类化合物, 作用机制与 CyA 相似, 但免疫抑制作用强于 CyA. 有报道显示 FK-506 能降低 AIH 患者的转氨酶和胆红素水平. FK-506 治疗 AIH 的价值需要更多的临床随机对照实验来证实.

2.2.3 布地奈德(丁地去炎松 budesonide) 布地奈德是一种合成的皮质类固醇, 在体内转化快, 相对其他皮质激素, 其副作用少见. 目前认为布地奈德治疗 AIH 有效, 且患者对布地奈德也能较好地耐受. 由于该药副作用较少, 有学者主张在维持治疗时用布地奈德代替强的松.

2.2.4 麦考酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) MMF 是麦考酚酸的酯类衍生物, 对淋巴细胞具有高度选择作用. Paul et al^[23]报道 7 名标准免疫抑制剂治疗无效的 AIH- I 型患者采用 MMF(1 g, Bid)平均治疗 46 mo, 结果发现 5 例患者的转氨酶在治疗 3 mo 后降为正常, 临床症状好转, 且无明显毒副作用, 从而提示 MMF 是治疗顽固性 AIH 的另一有效方法.

另外, 环磷酰胺(cyclophosphamide)、熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)等药也用于治疗 AIH, 其确切疗效有待进一步在临床试验中证实.

2.3 肝移植治疗 AIH 的现况和展望 激素或免疫抑制剂持续治疗 4 a 仍未缓解的 AIH 患者发生肝衰竭的机率很高, 需要行原位肝移植(orthotopic liver transplantation OLT). 移植受者多为年轻女性, 移植后会出现 3-12 mo 不等的细胞排斥反应. 大约 50% 的患者 OLT 术后 1 a 内出现各种异常, 5 a 生存率 >90%^[24]. 77% 的 AIH 患者在肝移植后自身抗体持续存在, 但滴度较移植前为低. 有 10-35% 的 AIH 患者肝移植后会再次复发, 复发的平均时间是肝移植后 2.6 ± 1.5 a^[25]. 最近文献报道同种异体移植受体抗原表达细胞的增生和无选择细胞毒性 T 细胞的作用可能是肝脏移植后 AIH 复发的主要因素^[26]. 关于 AIH 患者在肝移植后是否需要长时间接受较大剂量免疫抑制剂治疗仍存在分歧. 尽管 AIH 患者在 OLT 术后复发现象并不罕见, 但 OLT 能明显提高患者存活率, 给激素或免疫抑制剂治疗 AIH 失败者以及晚期 AIH 患者带来了希望^[27-29].

AIH 未经治疗预后不良, 最终几乎都将发展为肝硬化. 相对有临床症状的 AIH 患者, 无症状者对激素治疗效果佳, 预后良好^[30]. AIH 的预后还与遗传因素有关. 携带人类白细胞抗原(HLA)-DR3 的 AIH 患者比 DR4 者易复发, 预后差.

总之, AIH 是一种原因不明的慢性肝炎综合征, 其临床表现与病毒性肝炎极为相似, 诊治较困难, 早期诊断、及时治疗是挽救患者生命的关键. 我们相信随着免疫学、分子生物学及临床检验水平的提高, 在不久的将来, AIH 临床诊断与治疗等方面必将取得突破性进展.

3 参考文献

- 1 Peters MG. Animal models of autoimmune liver disease. *Immunol Cell Biol* 2002;80:113-116
- 2 Leonardi S, Pavone P, Rotolo N, Spina M, La Rosa M. Autoimmune hepatitis associated with celiac disease in childhood: Report of two cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:1324-1327
- 3 Al-Khalidi JA, Czaja AJ. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1237-1252
- 4 Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1118-1128
- 5 Ferreira AR, Roquete ML, Penna FJ, Toppa NH. Autoimmune hepatitis in children and adolescents: clinical study, diagnosis and therapeutic response. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78:309-314
- 6 Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Manns MP. Autoimmunity in liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000;18:127-139

- 7 Luxon BA. Autoimmune hepatitis. Making sense of all those antibodies. *Postgrad Med* 2003;114:79-82
- 8 Ozen H, Kocak N, Saltik IN, Yuce A, Gurakan F. Autoimmune hepatitis. *Indian J Pediatr* 2001;68:725-728
- 9 Murota M, Nishioka M, Fujita J, Dobashi N, Wu F, Ohtsuki Y, Hojo S, Takahara J, Kuriyama S. Anti-cytokeratin antibodies in sera of the patients with autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2001;125:291-299
- 10 Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993;18:1-9
- 11 赵超, 叶光福, 曲军平, 何维熊. 自身免疫性肝炎. 世界华人消化杂志 1997;5:667-668
- 12 Johnson PJ, McFarlane IR. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993;18:998-1005
- 13 Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938
- 14 Talwalkar JA, Keach JC, Angulo O, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191-1197
- 15 Abe M, Hiasa Y, Masumoto T, Kumagi T, Akbar SM, Ninomiya T, Matsui H, Michitaka K, Horiike N, Onji M. Clinical characteristics of autoimmune hepatitis with histological features of acute hepatitis. *Hepatol Res* 2001;21:213-219
- 16 Cattan P, Berney T, Conti F, Calmus Y, Homberg JC, Houssin D, Soubrane O. Outcome of orthotopic liver transplantation in autoimmune hepatitis according to subtypes. *Transpl Int* 2002;15:34-38
- 17 Saadah OI, Smith AL, Hardikar W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1297-1302
- 18 Michael P, Manns P. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Am J Gastroenterol* 2001;120:1502-1503
- 19 Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:7-13
- 20 Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type I autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:413-419
- 21 Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type I autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890-897
- 22 Zugmaier G, Jager R, Neubauer A, Mennel HD, Knabbe C, Dienes HP. Fatal bleeding complications caused by Evans syndrome (autoimmune thrombocytopenia and hemolytic anemia) and type II autoimmune hepatitis in a 56-year-old patient. *Med Klin (Munich)* 2002;97:88-90
- 23 Bariol C, Meagher AP, Vickers CR, Byrnes DJ, Edwards PD, Hing M, Wettstein AR, Field A. Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:233-235
- 24 Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, Smith DM, Molmenti H, Crippin JS, Hoover TC, Jung G, Marubashi S, Sanchez EQ, Gogel B, Levy MF, Goldstein RM, Fasola CG, Gonwa TA, Klintmalm GB. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;8:519-526
- 25 Duclos-Vallee JC, Sebah M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, Karam V, Hurtova M, Feray C, Reynes M, Bismuth H, Samuel D. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* 2003;52:893-897
- 26 Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. *Liver Transpl* 2002;8:505-513
- 27 Yusoff IF, House AK, De Boer WB, Ferguson J, Garas G, Heath D, Mitchell A, Jeffrey G. Disease recurrence after liver transplantation in Western Australia. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:733-736
- 28 Nunez-Martinez O, De la Cruz G, Salcedo M, Molina J, De Diego A, Ripoll C, Calleja J, Alvarez E, Clemente G. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: fulminant versus chronic hepatitis presentation. *Transplant Proc* 2003;35:1857-1858
- 29 Heffron TG, Smallwood GA, Oakley B, Pillen T, Welch D, Connor K, Martinez E, Romero R, Stieber AC. Adult and pediatric liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Transplant Proc* 2003;35:1435-1436
- 30 Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:75-81

World Journal of Gastroenterology 荣誉

《World Journal of Gastroenterology, WJG》是我国自然科学核心期刊及全国优秀科技期刊, 荣获第二届国家期刊奖百种重点期刊, 2001 年入选中国期刊方阵“双百”期刊. 2002-10-11 获得国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助(项目批准号: 30224801), 资助期限 2 年, 资助强度为每年 8 万元.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

