



述评 EDITORIAL

加强对自身免疫性肝病重叠综合征的认识

陈贻胜, 李新民

陈贻胜, 李新民, 福建省立医院消化内科 福建省福州市

350001

陈贻胜, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系疾病、超声内镜等的临床研究。

通讯作者: 陈贻胜, 350001, 福建省福州市东街134号, 福建省立医院消化内科. yschen@pub5.fz.fj.cn

电话: 0591-87557768

收稿日期: 2007-05-18 修回日期: 2007-08-28

Enhancing our understanding of overlap syndrome in autoimmune liver diseases

Yi-Sheng Chen, Xin-Min Li

Yi-Sheng Chen, Xin-Min Li, Department of Digestive Internal Medicine Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

Correspondence to: Yi-Sheng Chen, Department of Digestive Internal Medicine Fujian Provincial Hospital, 134 Dong Street, Fuzhou 350001, Fujian Province, China. yschen@pub5.fz.fj.cn

Received: 2007-05-18 Revised: 2007-08-28

Abstract

Recent research on autoimmune liver diseases has revealed that many of these diseases show features of more than one disease, known as overlap syndrome. Research on various aspects of overlap syndrome in autoimmune liver diseases, such as its higher incidence, unknown pathogenesis, variable clinical manifestation, diagnostic normality and stopping time of therapy, can improve to our understanding of these diseases.

Key Words: Primary liver cirrhosis; Autoimmune hepatitis; Primary sclerosing cholangitis; Overlap syndrome

Chen YS, Li XM. Enhancing our understanding of overlap syndrome in autoimmune liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007; 15(27): 2865-2868

摘要

随着自身免疫性肝病研究的不断深入,发现许多自身免疫性肝病同时具有或随后表现出其他自身免疫性肝病的特征,临幊上称为自身免疫性肝病重叠综合征。由于发病率越来越高以

及本组疾病的病因不明、临幊表现多样、诊断标准及治疗终点等诸多方面均有待于进一步探讨,因而加强对本组疾病的探索具有重要的意义。

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 自身免疫性肝炎; 原发性硬化性胆管炎; 重叠综合征

陈贻胜, 李新民. 加强对自身免疫性肝病重叠综合征的认识. 世界华人消化杂志 2007;15(27):2865- 2868

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2865.asp>

背景资料

自身免疫性肝病是一组以异常自身免疫反应为基础的慢性肝、胆疾病综合征, 其确切发病机制不清, 且临幊表现、生化、免疫及组织学变化常常交叉重叠, 给临幊诊断和治疗带来了挑战, 因此, 必须提高对该病的认识。

0 引言

随着现代免疫、生化等实验诊断技术的不断进步和提高, 我国人群中自身免疫性肝病的检出率近年来有所增高。自身免疫性肝病是一组以异常自身免疫反应为基础的慢性肝、胆疾病综合征, 包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)和原发性硬化性胆管炎(PSC)等, 本组疾病的确切发病机制不清, 可能涉及的因素有遗传、免疫、感染、环境等, 使问题更为复杂的是这组疾病的临幊表现、生化、免疫及组织学变化常常交叉重叠, 给临幊诊断和治疗带来了挑战。与此同时, 相关的文献显示近1/5的自身免疫性肝病患者具有不同于典型AIH、PBC及PSC特征的综合征, 因此提高对自身免疫性肝病重叠综合征的认识, 必将有助于提高诊断和治疗本组疾病的水平。

1 自身免疫性肝病的免疫机制

虽然自身免疫性肝病在病因、致病抗体、靶抗原等方面各不相同, 但其共同的特征是自身免疫调节失衡。具体表现在免疫细胞和/或细胞因子在质或量上出现异常, 即细胞免疫和/或体液免疫异常导致自身组织的损伤。无论病因如何, 抗原递呈细胞(APC)上的MHC的抗原肽和T细胞免疫受体(CTCR)结合后, 形成免疫细胞活化所必需的两个共激信号的第一信号^[1-2], 抗原递呈细胞上的跨膜蛋白B7与免疫细胞上的CD28分子结合构成免疫细胞活化的共刺激信号-第2

相关报道

相关的文献显示近1/5的自身免疫性肝病患者具有不同于典型AIH、PBC及PSC特征的综合征, Floreani *et al*研究表明, AIH-PSC重叠综合征发病年龄小于PSC患者, 且其发病的患者与单纯的PSC患者相比具有较高的ALT、AST和IgG水平, Joshi *et al*和Lohse *et al*的研究显示了AIH/PBC综合征的参照诊断标准。

信号, 两者共同激活细胞内信号传导通路, 促使神经钙蛋白(Calcineurin)活化在细胞因子转录中起主要作用的核因子- κ B(NF- κ B), NF- κ B进入细胞核结合于IL-2基因的启动子, 启动IL-2的转录及产生, IL-2反过来结合于淋巴细胞的IL-2受体, 促使淋巴细胞增殖, 同时影响其他细胞因子IL-4、IL-5、IL-6、IL-12、IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子的产生^[3]。机体的自身免疫调节失衡导致免疫损伤而引起自身免疫性肝病, 而药物通过阻断上述某一环节可抑制免疫反应的继续而起治疗作用。

2 常见自身免疫性肝病重叠综合征的类型和特点

临幊上常见的自身免疫性肝病重叠综合征以AIH-PBC、AIH-PSC和PBC-PSC重叠者常见, 亦有文献报道上述自身免疫性肝病系自身免疫性胆管炎(AIC)的重叠综合征, 但因有关AIC的研究有限而又无明确统一的诊断标准, 大多数研究表明AIC不是一种独立的疾病, 可能是其他自身免疫性肝病的早期阶段或变异。

AIH-PBC患者一般临床症状和单纯的PBC或AIH无特殊之处, 主要有乏力、纳差、黄疸、皮肤瘙痒等非特异性症状。生化上PBC-AIH重叠综合征既有PBC胆汁淤积性生化指标(GGT、ALP)的增高, 又有AIH肝实质破坏的生化指标(ALT、AST)的增高。同时具有较高的ANA、SMA和AMA/AMA-M2抗体阳性率是PBC-AIH重叠综合征的免疫学特征。组织学上PBC-AIH重叠患者中可有PBC的小叶间胆管炎、汇管区小叶间胆管消失、汇管区周边部细小胆管增生等病理学病理变化, 也可有AIH的界面性肝炎、小叶性肝炎、玫瑰花结样改变等, 但两者的阳性率均较低^[4-8]。

AIH-PSC重叠综合征主要发病于青少年, 临幊上主要表现为乏力、黄疸、腹痛以及反复的胆道感染, 其一般的临床表现和PSC并无显著的差别, 但Floreani *et al*^[9]近来的研究结果表明, AIH-PSC重叠综合征发病年龄小于PSC患者(21.4 ± 5.0 岁 vs 32.3 ± 10 岁), 同时AIH-PSC重叠发病的患者与单纯的PSC患者相比具有较高的ALT、AST和IgG水平, 其在生化和免疫学方面的异常接近于AIH。组织学上本病亦可出现碎屑样坏死、淋巴细胞浸润、玫瑰花结等。总之, AIH-PSC重叠综合征在临床症状、体征和影像学上的表现类似于PSC, 而其生化、免疫及组织学的改变类似于AIH^[10-16]。

PBC-PSC重叠综合征临幊上报道的较少, 虽然理论上两者均引起胆汁淤积性的生化改变, 但两者在发病年龄、临幊表现、影像学改变、免疫学变化及组织学异常等诸多方面均有很大的不同, 因此PBC-PSC重叠综合征有待于对更多病例的进一步研究。

3 重叠综合征的诊断

关于自身免疫肝病重叠综合征的诊断, 目前尚没有国际或国内统一的标准, 大多数文献把本组疾病解释为自身免疫性肝病变异综合征或不完全符合AIH、PBC或PSC任一诊断标准的自身免疫性肝病。本组重叠疾病临幊表现为两种类型, 一种是交叉患者在完全满足一种自身免疫性肝病诊断标准的同时存在其他自身免疫性肝病的临幊、生化、免疫或组织学的部分特点, 而未达到诊断另一自身免疫性肝病的标准; 另一表现形式为真正的重叠综合征患者同时或在疾病过程中的不同阶段完全符合两种自身免疫性肝病的临幊、免疫或组织学诊断标准^[17]。目前有关AIH/PBC综合征的研究较多, 关于PBC-AIH重叠综合征的诊断, 大多数的研究表明对PBC患者是否同时患有AIH而进行AIH评分诊断是不可行的, Joshi *et al*^[18]和Lohse *et al*^[4]的研究显示AIH/PBC综合征可参照如下标准进行诊断: (1)ALT $\geq 5 \times$ UNL(正常值上限); (2)免疫球蛋白G(IgG) $\geq 2 \times$ UNL; (3)SMA阳性和/或ANA滴度 $\geq 1 : 1000$; (4)治疗前肝活检有中到重度的汇管区周围炎和/或小叶性肝炎。PBC患者符合上述条件中的两条或两条以上诊断为PBC-AIH重叠综合征。AIH-PSC的诊断标准是相加的, 可参照如下标准进行诊断: 当患者行ERCP检查影像上符合PSC的诊断标准时, 满足以下条件可诊断AIH/PSC综合征^[9]: (1)AIH诊断积分 > 15 分; (2)抗核抗体(ANA)或抗平滑肌抗体(ASMA)滴度 $\geq 1 : 40$; (3)组织学检查有碎屑样坏死、肝细胞玫瑰花结形成以及中度到重度小叶性肝炎等AIH组织学变化。由于有关PSC-PBC重叠发病的报道少见, 虽然PSC在ERCP影像学上与PBC有很大的不同, 但两者的组织学和免疫学特征有很多相似的方面, 因此目前还没有文献报道有关PSC-PBC重叠综合征的定义或诊断标准。自身免疫性肝病的重叠综合征并不少见, 诊断需综合临幊、生化、自身抗体和病理组织学等指标, 但目前尚无各自重叠肝病综合征敏感性高、特异性强的诊断标准。

4 治疗

本组疾病的治疗非常棘手。原则上对无症状、无黄疸的患者密切进行监测，有症状或有黄疸者进行治疗。早、中期患者以药物或介入治疗为主，晚期患者需进行手术治疗。

4.1 药物治疗

4.1.1 针对病因和发病机制的药物治疗 根据自身免疫性肝病的病因和发病机制有关的假说，治疗本组的药物包括糖皮质激素、熊去氧胆酸(UDCA)、免疫抑制剂、青霉胺、抗生素等，治疗本组疾病的基本原则为PSC-PBC的治疗，以UDCA为主；AIH-PSC的治疗应联合应用糖皮质激素和UDCA；AIH-PBC重叠综合征的治疗根据ALP、GGT水平的不同而区别对待。若ALP<2UNL则应用糖皮质激素试验治疗，若ALP≥2UNL及GGT>5UNL则联合应用糖皮质激素和UDCA。总体上讲，上述治疗可使大部分患者取得较好的近期疗效^[17]。

4.1.2 并发症的药物治疗 由于本组疾病大多伴有胆汁淤积，因而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的处理。脂肪泻可给予中链脂肪酸补充能量。脂溶性维生素缺乏时应行替代治疗。维生素A补充应从小剂量开始以防加重肝脏损伤。补充维生素D应注意有无钙缺乏。维生素E缺乏少见，但一旦缺乏其引起的神经系统症状很难纠正，因而应密切观察，及早补充维生素D。治疗皮肤瘙痒可根据病情和条件应用消胆胺、利福平、离子交换树脂及鸦片受体拮抗剂^[19-20]。关于代谢性骨病的治疗，目前尚无有效的药物能明显改善本组疾病引起的骨质疏松，女性可考虑激素替代治疗，长期应用皮质激素治疗的患者可考虑口服维生素D和钙剂。

4.2 内镜和放射介入治疗 主要用于防治自身免疫性肝病的并发症，主要是PSC与其他自身免疫性肝病重叠综合征的并发症。根据病变的部位、范围和性质可行壶腹括约肌切开术、狭窄扩张放置支架术、网篮取石术和内镜下鼻胆管引流及灌洗术等。内镜和放射介入治疗的目的是解除胆道梗阻，减轻继发性损害。虽有文献表明可以改善临床、生化和胆管影像学异常，但对患者的生存期却无明显的影响^[21-23]。

4.3 外科治疗 分为姑息性手术和肝移植两类手术治疗。姑息性手术的目的是解除胆道梗阻及治疗其他并发症，可延长患者的生存期，但手术

本身亦可引起并发症，增加胆道感染机会。同时，广泛的手术吻合给以后的肝移植增加难度，降低移植成功率。因此随着肝移植技术的不断提高姑息性手术已大大地减少。

在有效的药物治疗出现以前，肝移植是晚期慢性肝病患者的首选治疗方法。肝移植患者的生存期超过姑息性手术患者和具有可比性非手术患者的生存期^[24]。虽然门脉高压并发症是晚期肝病患者肝移植的主要指征，但患者出现顽固性瘙痒、严重消瘦、持续性胆红素升高等情况时，即便肝活检证实尚未发展为肝硬化，仍应建议患者进行肝移植。

5 结论

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都有一个相对缓慢的过程，给本组疾病的基础和临床研究工作带来了极大的困难。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，均是研究本组疾病所急需解决的问题。

由于了解上述自身免疫性肝病的免疫发病机制可知，在信号传导通路上进行位点特异性阻断传导在理论上可终止疾病的发生。可利用人工合成肽与T细胞免疫受体(CTCR)结合，竞争抑制抗原递呈细胞(APC)上的MHC II类抗原与CTCR的结合，从而阻断第1共刺激信号所引起的免疫细胞的活化。另外，也可阻断依赖于calcineurin活化的传导通路，从而阻断主要细胞因子的转录。

细胞毒T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)与CD28结合可竞争性地抑制B7与CD28的结合，降低第2共刺激信号的传导抑制免疫细胞的活化，可溶性的CTLA-4已被应用于血液性疾病以减轻自身免疫反应，不难想象对于自身免疫性肝病，它亦有潜在的光辉前景^[25]。

通过应用T细胞疫苗使某一特定表型的活化细胞毒T淋巴细胞耗尽消失，可以阻断细胞毒T淋巴细胞所引起的免疫损伤。T细胞疫苗已被应用于鼠科动物的自身免疫性肝炎，疫苗能防止小鼠患自身免疫性肝炎并能减轻已患病小鼠的病情^[26]。成功治疗人类自身免疫性肝病的关键是正确认识各自身免疫性肝病靶向T淋巴细胞的细胞表型。

基因治疗是目前医学研究的热点，对于各自身免疫性肝病，在理论上可导入特定的基因抑

同行评价
本文评论了如何加强对自身免疫性肝病重叠综合征的认识，内容丰富，层次清楚，有一定的科学性。

制某一调控细胞因子的过度产生，延缓纤维化或促进肝细胞再生^[27]。

6 参考文献

- 1 Dustin ML, Shaw AS. Costimulation: building an immunological synapse. *Science* 1999; 283: 649-650
- 2 Marchaloni JJ, Schluter SF, Edmundson AB. The T-cell receptor as immunoglobulin: paradigm regained. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216: 303-318
- 3 Johnson PJ. Immunosuppressive drug mechanisms. In: McFarlane IG, Williams R, eds. *Molecular Basis of Autoimmune Hepatitis*. Austin, TX: RG Landes 1996: 177-191
- 4 Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999; 29: 1078-1084
- 5 Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 360-365
- 6 Heathcote J. Variant syndromes of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 669-684
- 7 Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002; 35: 409-413
- 8 Poupon R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 865-878
- 9 Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, Baldo V. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1516-1522
- 10 Takiguchi J, Ohira H, Rai T, Shishido S, Tojo J, Sato Y, Kasukawa R, Watanabe H, Funabashi Y, Kumakawa H. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis. *Intern Med* 2002; 41: 696-700
- 11 Muratori L, Cassani F, Pappas G, Guidi M, Mele L, Lorenza V, Lenzi M, Bianchi FB, Muratori P. The hepatitic/cholestatic "overlap" syndrome: an Italian experience. *Autoimmunity* 2002; 35: 565-568
- 12 Durazzo M, Premoli A, Fagoonee S, Pellicano R. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: what is known so far. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 423-430
- 13 Hatzis GS, Vassiliou VA, Delladetsima JK. Overlap syndrome of primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 203-206
- 14 van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 33: 543-548
- 15 Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000; 33: 537-542
- 16 Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-553
- 17 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝病基础与临床. 上海: 上海科技出版社, 2006: 311-319
- 18 Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002; 35: 409-413
- 19 Bachs L, Pares A, Elena M, Piera C, Rodes J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2077-2080
- 20 Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, Vitale G, Bertolotti M, Van Buuren HR. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1264-1269
- 21 May GR, Bender CE, LaRusso NF, Wiesner RH. Nonoperative dilatation of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 1061-1064
- 22 Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995; 21: 661-667
- 23 Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Benz C, Stremmel W, Walker S, Theilmann L. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997; 26: 560-566
- 24 Farges O, Malassagne B, Sebagh M, Bismuth H. Primary sclerosing cholangitis: liver transplantation or biliary surgery. *Surgery* 1995; 117: 146-155
- 25 Guinan EC, Boussiotis VA, Neuberg D, Brennan LL, Hirano N, Nadler LM, Gribben JG. Transplantation of anergic histoincompatible bone marrow allografts. *N Engl J Med* 1999; 340: 1704-1714
- 26 Lohse AW, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH. Suppression of murine experimental autoimmune hepatitis by T-cell vaccination or immunosuppression. *Hepatology* 1998; 27: 1536-1543
- 27 Tuohy VK, Mathisen PM. T cell design for therapy in autoimmune demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 2000; 107: 226-232

编辑 程剑侠 电编 郭海丽