

胆汁淤积诊治进展

谢正元, 罗忠金, 张吉翔

谢正元, 罗忠金, 张吉翔, 南昌大学第二附属医院消化内科
江西省南昌市 330006

张吉翔, 教授, 博士生导师, 主要从事消化性疾病的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 30360037

通讯作者: 张吉翔, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第二附属
医院消化内科. jixiangz@163.net

电话: 0791-6292706

收稿日期: 2007-05-18 修回日期: 2007-12-04

Progress in diagnosis and treatment of cholestasis

Zheng-Yuan Xie, Zhong-Jin Luo, Ji-Xiang Zhang

Zheng-Yuan Xie, Zhong-Jin Luo, Ji-Xiang Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30360037

Correspondence to: Dr. Ji-Xiang Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jixiangz@163.net

Received: 2007-05-18 Revised: 2007-12-04

Abstract

Cholestasis can be considered a clinically frequent syndrome caused by complicated factors. Although investigation of cholestasis has been carried out at molecular biology level its pathogenesis can be more clearly recognized. However, the diagnosis and management of intrahepatic cholestasis has not improved. How to identify the pathophysiological and pharmacological targets of cholestatic liver disease is a challenging issue facing clinicians, pathophysiologists and pharmacologists.

Key Words: Cholestasis; Diagnosis; Treatment

Xie ZY, Luo ZJ, Zhang JX. Progress in diagnosis and treatment of cholestasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(35): 3669-3673

摘要

胆汁淤积(cholestasis)是临床常见的一组征候群, 产生的原因十分复杂. 尽管对胆汁淤积的研究已进入到分子学水平, 发病机制日益明确, 诊断及治疗药物不断更新, 但对肝内胆汁

淤积的诊治仍未取得根本突破. 如何在分子水平寻找到胆汁淤积性肝病病理生理及药理作用靶点, 并进行针对性的治疗仍是临床医师、病理生理学家和药理学家共同面临的难题.

关键词: 胆汁淤积; 诊断; 治疗

谢正元, 罗忠金, 张吉翔. 胆汁淤积诊治进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15(35): 3669-3673

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3669.asp>

■背景资料

胆汁淤积是由于胆汁生成、流动障碍而引起的一组临床和生化综合征, 产生的原因十分复杂. 尽管已在分子水平剖析其发病机制, 但至今仍无特效治疗手段. 寻找特异性的治疗方法是当前一大难题.

0 引言

胆汁淤积(cholestasis)是指各种病因引起的胆汁生成、流动障碍, 导致胆汁不能正常进入十二指肠, 而引起的黄疸、皮肤瘙痒、心动过缓等为特征的综合征候群. 一般可分为肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤积, 但也有可能重叠, 如肝内、外胆管均有结石, 原发性硬化性胆管炎(PSC)可累及肝内、肝外胆管等. 胆汁淤积的发病机制十分复杂, 临床也缺乏特效的治疗措施, 近年逐渐成为众多学者研究热点. 现就胆汁淤积的诊治现状作一综述.

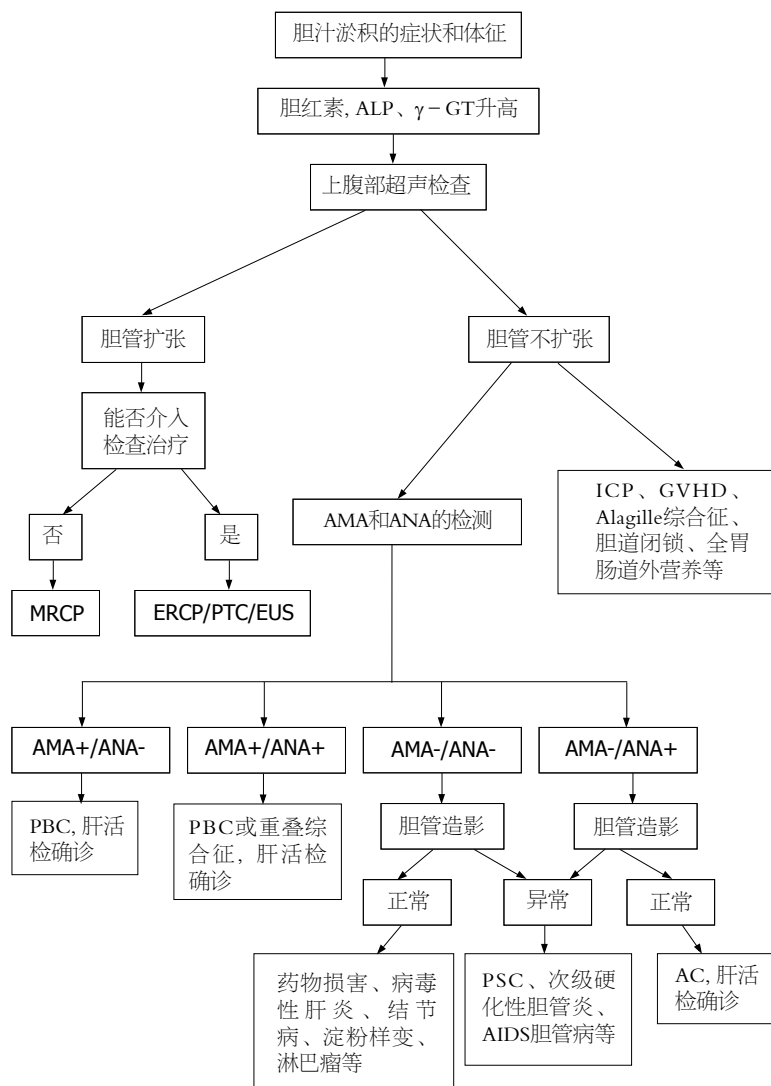
1 胆汁淤积的诊断

造成胆汁淤积的原因众多, 作出诊断之前须详细了解患者的既往史, 如各种肝炎病毒感染史、饮酒史、用药史以及家族史等. 经国内外学者多年研究总结, 得出胆汁淤积的诊断基本步骤如下^[1-2]. 首先根据皮肤、巩膜黄染, 肝功能检测血清胆红素、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)等升高, 考虑胆汁淤积的存在, 其次进行病毒性肝炎标志物测定以排除传染性肝炎, 然后行B超检查初步确立肝内或肝外胆汁淤积. 若为肝外胆汁淤积, 进一步行CT、MRI、磁共振胰胆管造影术(MRCP)、经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)、超声内镜(EUS)或经皮肝胆管造影术(PTC)以明确病因(结石、肿瘤等). 若为肝内胆汁淤积, 还应检测抗线粒体抗体(AMA)和抗核抗体(ANA), 甚至肝组织活检和试验性治疗等来确诊. 肝内胆汁淤积的常见病因

■应用要点

本文对国内外胆汁淤积的诊断及治疗方法进行文献分析,并进行了全面的总结,对基础医学及临床医务工作者都有一定参考价值。

图1 胆汁淤积诊断流程图。



有病毒感染(肝炎病毒、HIV等)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、PSC、药物性肝损害、妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)、自身免疫性胆管病(AC)、移植排斥、移植抗宿主病(GVHD)和先天性胆管闭锁综合征等^[3]。诊断流程见图1。

2 胆汁淤积的治疗

胆汁淤积不是单一的疾病,而是一组临床综合征,且其病因及发病机制十分复杂。因此胆汁淤积的治疗应包括病因及相关并发症的治疗,但其关键是根除病因的治疗,如抗感染、停用相关致病药物和解除机械梗阻等。其次是胆汁淤积相关综合征(如瘙痒、疲乏和骨质疏松等)也严重影响患者的工作和生活,对症治疗亦不容忽视。

2.1 胆汁淤积的手术治疗 手术治疗主要用于肝外胆汁淤积。肝外胆汁淤积是肝外或近肝门处大胆管的机械梗阻所致,主要为胆管结石、寄生虫、肿瘤以及感染、发育异常、手术后并发

症等引起的肝外胆管阻塞。因此采用手术解除梗阻,一般能取得较好的疗效。目前能采用的手术方式有经内镜介入胆道引流术、经皮肝胆道引流术(PTCD)和开腹手术。

2.1.1 经内镜介入胆道引流术: 以其创伤小、低死亡率、住院周期短等优点而成为解除肝外梗阻的首选方式。自1973年经内镜十二指肠乳头括约肌切开(EST)治疗胆总管结石以来,经内镜鼻胆管引流术(ENBD)及经内镜胆管支架引流术(ERBD)广泛用于治疗良、恶性胆道梗阻,取得较好的效果。但ERCP术可能因幽门或十二指肠狭窄、先前的胃肠手术、导管无法插入等因素影响而不能获得成功。近年有报道ERCP和PTCD失败的患者在EUS引导下经食道、胃、小肠胆道引流术取得成功,拓宽了内镜的治疗范围^[4]。

2.1.2 经皮肝胆道引流术: 自1974年Molnar和Stocknm首先报道采用PTCD缓解恶性梗阻性黄疸以来,PTCD技术上有很大的改善和发展。但

PTCD有一定的并发症,如胆汁外漏,腹膜炎,大量胆汁流失电解质的紊乱,胆道出血,疼痛和患者生活不便,以致许多患者不愿接受.现已成为胆道梗阻经ERCP术治疗失败后一种选择.

2.1.3 开腹手术:因创伤大、并发症多、住院时间长、费用高等弊端而成为胆汁淤积手术治疗的次要选择.但肝移植术仍不失为治愈复发性、顽固性胆汁淤积瘙痒及某些潜在肝脏疾病的最终办法^[5].

2.2 胆汁淤积的药物治疗 药物治疗主要用于肝内胆汁淤积及胆汁淤积引起的皮肤瘙痒等相关症状.肝内胆汁淤积多与遗传、免疫、代谢等因素有关.国内外学者提出多种治疗药物,但迄今未发现一种特效药物.现用于治疗胆汁淤积的药物主要有以下几种.

2.2.1 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA):最早从中国黑熊的胆汁中分离出来,是一种亲水性胆汁酸,其化学结构为3 α 、7 β -二羟-5 β -胆烷酸,也存在于正常人胆汁中,约占人体生理胆汁酸总量的3%.UDCA是初级胆汁酸鹅去氧胆酸(CDCA)在肠道细菌作用下形成的7-C位 β 羟基反向异构体.自上世纪70年代UDCA用于溶解胆固醇结石以来,UDCA对胆汁淤积性疾病的潜在作用日益明确.最初的研究认为他只是改变胆汁酸的组成成份、刺激胆汁分泌和保护肝细胞膜及调节免疫功能.近10年研究发现UDCA能作为一种细胞信使,诱导刺激受损肝细胞分泌、抗凋亡及介导胆管细胞保护作用^[6].**(1)刺激胆汁分泌:**胆汁分泌、排泄障碍是许多胆汁淤积性肝病的共同特征.肝细胞的分泌量依赖于胆小管膜上转运蛋白的量及活性.UDCA能在转录和转录后水平刺激转运蛋白表达及插入转运蛋白到胆管膜上,从而刺激胆汁分泌.如UDCA能刺激鼠肝胆小管(Mrp2, Bsep)和基底外侧(Mrp3, Mrp4)分子表达,促进胆盐和其他有机离子排出.另外,UDCA还能刺激肾脏(Mrp2, Mrp4)和小肠(Mrp2, Mrp3)转运分子的表达,促进有毒胆汁化合物的代谢^[7].**(2)细胞保护作用:**疏水性的胆汁酸(如CDCA和石胆酸)的积聚将影响细胞膜的流动性及渗透性,引起细胞损害、坏死及凋亡,而补充外源性的UDCA能改变胆汁酸池的组成成份^[8].有报道称持续 po UDCA 13-15 mg/(Kg·d),可使其在胆汁酸池中的含量升至40%-60%,从而取代内源性疏水胆汁酸,降低对细胞膜的损害^[9].**(3)抑制细胞凋亡:**内源性疏水胆汁酸(如CDCA)能通

过CD95受体形成死亡诱导信号复合物和激活caspase 8, caspase 8进而引起线粒体膜通透性转变(MMPT),导致线粒体内膜对离子通透性的突然增加,导致caspase级联效应和细胞凋亡.而UDCA能稳定线粒体膜,抑制MMPT和凋亡^[10].其抗凋亡效应还可能通过激活表皮生长因子受体(EGFR)和促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)诱导细胞生存信号来实现^[11].**(4)免疫调节作用:**现已证实胆汁淤积时,肝细胞和胆管上皮细胞的主要组织相容性抗原复合物(MHC) I类和II类抗原过度表达. MCH- I类抗原的异常表达将导致被细胞毒T淋巴细胞识别和破坏.有研究表明, UDCA能减少PBC患者MCH- I类、MCH-II类抗原的表达,并降低血清中IgM和AMA水平^[12].这意味着UDCA能减少T细胞介导的肝细胞损害及调节体液免疫^[13].

2.2.2 S-腺苷蛋氨酸(SAMe):是人体内的一种重要生理活性物质,由蛋氨酸和三磷酸腺苷(ATP)在S-腺苷蛋氨酸合成酶的催化下生成,具有转甲基、转硫基、转氨丙基等作用.起初S-腺苷蛋氨酸用于抑郁症的治疗,近年研究发现SAMe能治疗胆汁淤积性疾病^[14].其作用机制可能为:**(1)**SAMe在体内的许多化学过程中起传递甲基的作用.其中大部分转甲基反应在肝脏进行,使肝细胞膜磷脂甲基化而增加肝细胞膜的流动性和Na⁺-K⁺-ATP酶的活性,加快胆酸转运,增加胆盐摄取,促进胆汁排泄^[15].**(2)**SAMe通过转硫作用可生成半胱氨酸、谷胱甘肽、牛磺酸等硫化产物.谷胱甘肽是重要的抗氧化及解毒物质,同时谷胱甘肽及其结合物也是促非胆汁酸依赖胆汁流的主要成份^[16].因此补充外源性的SAMe具有护肝、改善胆汁淤积症状的作用.

2.2.3 消胆胺(考来烯胺):是一种阴离子交换树脂,能与肠道内的胆汁酸紧密结合,形成不溶性复合体从粪便排出,并促进胆汁酸的排泄,从而阻断“肠肝循环”,降低血清中胆汁酸的浓度,减轻瘙痒症状^[17].但消胆胺可与多种药物结合,影响其他药物吸收,又有口腔异味、便秘等副作用,限制了其在临床上的使用.

2.2.4 利福平:是一种半合成抗生素,主要用于胆汁淤积引起的皮肤瘙痒.利福平能增加肝微粒体酶和胆汁酸的磺化氧化作用,从而促使致痒原物质分解代谢,使其易于从肾脏排泄,同时减少肝脏对胆汁酸的摄取.另一方面,利福平激活核受体PXR,促进CYP3A4 mRNA的表达,促进

■同行评价

本文内容丰富,叙述全面,对临床工作具有一定的指导价值.

疏水性胆汁酸代谢,产生更多亲水性胆汁酸和低毒化合物^[18]。尽管利福平有一定副作用,但有分析认为利福平治疗慢性胆汁淤积引起的皮肤瘙痒是安全有效的^[19]。

2.2.5 苯巴比妥:是一种肝微粒体单加氧酶及细胞色素P450诱导剂,他可促进肝细胞微粒体和葡萄糖醛酸的结合,促进胆红素的代谢,同时还具有加快胆管分泌胆汁酸的能力^[20]。

2.2.6 阿片受体拮抗剂:近年的实验发现胆汁淤积引起的皮肤瘙痒与内源性阿片类药物有关。阿片受体拮抗剂(如纳络酮、纳美芬和纳屈酮)能减轻皮肤瘙痒^[21]。纳络酮通过与内源性阿片类药物竞争结合配体,从而阻止其生物效应^[22]。纳屈酮还可能降低基质金属蛋白酶活性和增加肝脏SAmE水平起护肝作用^[23]。

2.2.7 5-羟色胺(5-HT)受体拮抗剂:中枢5-HT可能参与诱发胆汁淤积性瘙痒,选择性5-HT₃受体拮抗剂昂丹司琼能改善胆汁淤积引起的疲乏及皮肤瘙痒。但有研究认为昂丹司琼与安慰剂相比,对原发性胆汁性肝硬化引起的疲乏无明显差异^[24]。近来有人提出5-HT抑制剂舍曲林可作为治疗胆汁淤积性瘙痒的一线药物^[25]。

2.2.8 免疫抑制剂:有抑制免疫反应和炎症反应、促进胆汁分泌等作用,能有效改善患者临床症状和肝功能,可用于多种病因的肝内胆汁淤积^[26]。但免疫抑制剂由于选择性和特异性的限制,在治疗的同时不可避免地会损害造血、免疫系统及肝、肾功能,可能引发更为严重的损害。如硫唑嘌呤的使用可能导致胆汁淤积和肝细胞损害。

2.2.9 中药:传统中医认为“黄疸”与湿邪有关。中药茵陈、郁金、大黄等有着明显的利胆作用,中成药茵陈蒿、清开灵、苦黄更是具有消炎利胆、清热利湿的作用。根据中医的辨证,主要选用清热解毒、通腑利胆、活血化瘀凉血及改善微循环等方剂为主。

2.3 其他治疗

2.3.1 基础治疗:长期的胆汁淤积可影响脂肪及脂溶性维生素的吸收,引起营养不良。脂溶性维生素D的吸收减少也可造成骨质疏松症,故应补充不需胆汁作用的中链甘油三酯及各种脂溶性维生素。发生骨质疏松症时应补充钙制剂。依替磷酸盐(etidronate),双磷化物(bisphosphonate)对胆汁淤积性骨质疏松治疗有一定的作用。

2.3.2 物理疗法:通过物理治疗对胆汁淤积引起的皮肤瘙痒有一定疗效。如血浆置换(PE)、分子

吸附循环系统(MARS)能清除与白蛋白结合型胆红素、胆汁酸以及病理性毒物(药物等抗原和自身抗体),可缓解瘙痒症状^[27-28]。进行光疗可使脂溶性的胆红素氧化成为一种水溶性的产物双吡咯使其从胆汁或尿液排出,降低血清胆汁酸水平^[29]。

3 结论

随着分子生物学的发展,胆汁分泌机制和胆汁淤积机制得到进一步了解,但致病基因和药物作用靶位仍不十分清楚。进行缺陷基因的修复和药物靶向性治疗、肝移植术是未来胆汁淤积疾病的治疗方向。

4 参考文献

- 1 Perez Fernondez T, Lopez Serrano P, Tomos E, Gutierrez ML, Lledo JL, Cacho G, Santander C, Fernandez Rodriguez CM. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 60-73
- 2 陆伦根. 胆汁淤积的发生机制和诊治策略. *胃肠病学* 2005; 10: 188-191
- 3 Rutherford AE, Pratt DS. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 209-214
- 4 Will U, Thieme A, Fuedner F, Gerlach R, Wanzar I, Meyer F. Treatment of biliary obstruction in selected patients by endoscopic ultrasonography (EUS)-guided transluminal biliary drainage. *Endoscopy* 2007; 39: 292-295
- 5 Dehghani SM, Bahador A, Gholami S, Nikeghbalian S, Salahi H, Imanieh MH, Haghighat M, Davari HR, Serati Z, Mehrabani D, Malek-Hosseini SA. Pediatric liver transplantation in Iran: evaluation of the first 50 cases. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 256-260
- 6 Puhl T, Beuers U. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3487-3495
- 7 Trauner M, Wagner M, Fickert P, Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S111-124
- 8 Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001; 35: 134-146
- 9 Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med* 2000; 108: 481-486
- 10 Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4445-4451
- 11 Qiao L, Yacoub A, Studer E, Gupta S, Pei XY, Grant S, Hylemon PB, Dent P. Inhibition of the MAPK and PI3K pathways enhances UDCA-induced apoptosis in primary rodent hepatocytes. *Hepatology* 2002; 35: 779-789
- 12 Miyachi K, Shibata M, Hasegawa C, Onozuka Y, Fritzler MJ. Case of primary biliary cirrhosis patient with anti-p97/VCP antibodies presenting a mild

- clinical course. *Rinsho Byori* 2005; 53: 19-23
- 13 Correia L, Podevin P, Borderie D, Verthier N, Montet JC, Feldmann G, Poupon R, Weill B, Calmus Y. Effects of bile acids on the humoral immune response: a mechanistic approach. *Life Sci* 2001; 69: 2337-2348
- 14 Hardy ML, Coulter I, Morton SC, Favreau J, Venuturupalli S, Chiappelli F, Rossi F, Orshansky G, Jungvig LK, Roth EA, Suttorp MJ, Shekelle P. S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003; 1-3
- 15 Mato JM, Lu SC. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology* 2007; 45: 1306-1312
- 16 Wu D, Cederbaum AI. Opposite action of S-adenosyl methionine and its metabolites on CYP2E1-mediated toxicity in pyrazole-induced rat hepatocytes and HepG2 E47 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G674-684
- 17 Houdijk AP, Oosterling SJ, Siroen MP, de Jong S, Richir M, Rijssenbeek AL, Teerlink T, van Leeuwen PA. Hypertaurinemia in bile duct-ligated rats after surgery: the effect of gut endotoxin restriction on organ fluxes and oxidative status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 186-193
- 18 Chen JZ, Raymond K. Treatment Effect of Rifampicin on Cholestasis. *Internet J Pharm* 2006; 4: 2
- 19 Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006; 26: 943-948
- 20 Saratikov AS, Novozheeva TP, Akhmedzhanov RR. Efficiency of enzyme-inducing agents in rats with intrahepatic cholestasis. *Bull Exp Biol Med* 2002; 134: 271-273
- 21 Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM* 2002; 95: 547-552
- 22 Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, Schmitt JM, Walker EC, Jones EA. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 161-167
- 23 Kiani S, Ebrahimkhani MR, Sharifabrizi A, Doratotaj B, Payabvash S, Riazi K, Dehghani M, Honar H, Karoon A, Amanlou M, Tavangar SM, Dehpour AR. Opioid system blockade decreases collagenase activity and improves liver injury in a rat model of cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 406-413
- 24 Theal JJ, Toosi MN, Gurlan L, Heslegrave RJ, Huet PM, Burak KW, Swain M, Tomlinson GA, Heathcote EJ. A randomized, controlled crossover trial of ondansetron in patients with primary biliary cirrhosis and fatigue. *Hepatology* 2005; 41: 1305-1312
- 25 Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45: 666-674
- 26 Heurgue A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, Picot R, Louvet H, Fremont L, Geoffroy P, Schmit JL, Cadiot G, Thieffin G. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 17-25
- 27 Dall M. Plasmapheresis in the treatment of cholestasis-induced pruritus. *Ugeskr Laeger* 2006; 168: 779-781
- 28 Sen S, Jalan R, Morris EC, Steiner C, Mackinnon S, Williams R. Reversal of severe cholestasis caused by chronic graft-versus-host disease with the MARS liver-support device. *Transplantation* 2003; 75: 1766-1767
- 29 Lovell P, Vender RB. Management and treatment of pruritus. *Skin Therapy Lett* 2007; 12: 1-6

编辑 程剑侠 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志电子杂志的开放存取出版

本刊讯 《世界华人消化杂志》采取开放存取出版方式,自1995年起,发表的文章可以在线免费阅读全文(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>).自2003-04-15至2007-12-31,电子版的点击次数为21762951,平均每天点击12743次.总下载次数280505,平均每天下载164次.(世界胃肠病学杂志社 2007-12-10)