

I型自身免疫性肝炎分析102例

弓艳霞, 王邦茂

■背景资料

自身免疫性肝炎是一种病因不明,以高球蛋白血症、多种自身抗体、汇管区界板炎症等为特征的疾病,是临床上肝硬化的形成原因之一。随着诊疗技术的不断进步以及越来越多的人关注,认识此疾病的临床特点,使之得到早期诊断及有效的预防和治疗,显得尤为重要。

弓艳霞, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

作者贡献分布: 弓艳霞与王邦茂对此文所作贡献均等; 此课题由王邦茂设计; 研究过程由王邦茂与弓艳霞操作完成; 研究所用分析工具由弓艳霞提供; 数据分析由弓艳霞完成; 本论文写作由弓艳霞与王邦茂完成。

通讯作者: 弓艳霞, 300052, 天津市, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科。gong_yanxia@yahoo.com.cn
收稿日期: 2007-10-12 修回日期: 2007-12-27

Type I autoimmune hepatitis: an analysis of 102 cases

Yan-Xia Gong, Bang-Mao Wang

Yan-Xia Gong, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Yan-Xia Gong, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. gong_yanxia@yahoo.com.cn

Received: 2007-10-12 Revised: 2007-12-27

Abstract

AIM: To describe the clinical features of type I autoimmune hepatitis.

METHODS: One hundred and two cases of autoimmune hepatitis admitted to Tianjin Medical University Hospital from January 2000 to May 2007 were retrospectively analyzed.

RESULTS: There were 85 females and 17 males, with a mean age of 59.73 ± 13.46 years. Clinical manifestations of chronic liver disease were found in 41.18% patients, acute hepatitis manifestations in 18.63% patients, and no symptom in 5.89% patients. Laboratory tests showed that the percentage of abnormal liver function, gamma globulin or immunoglobulin G was 84.33% and 80%, respectively. Negative viral serology was found in 85.29% patients, hyperglycemia occurred in 50.67% patients. The positive rate of antinuclear antibody (ANA), antismooth muscle antibody (SMA) and antimitochondrial antibody (AMA) was 74.51%, 4.90% and 7.84%, respectively. Abdominal ultrasound was abnormal in 97.06% patients. Ultrasonography revealed liver texture asymmetry or decreased density, hepato-

cirrhosis, hepatoma, bilestone, enlarged abdominal lymph nodes, ascites, etc. Of the 31 patients who received treatment, 18 had improvement in their symptoms, 7 incomplete response, 5 relapse and 7 treatment failure

CONCLUSION: Autoimmune hepatitis has different manifestations. However, it has certain unique features in immunology, imageology, liver histology, which can be useful for its clinical diagnosis and treatment.

Key Words: Autoimmune hepatitis; Cirrhosis; Immune; Clinical feature

Gong YX, Wang BM. Type I autoimmune hepatitis: an analysis of 102 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(3): 322-325

摘要

目的: 描述 I 型自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的临床特点。

方法: 回顾性分析2000-01/2007-05天津医科大学总医院确诊的102例AIH患者的临床资料。

结果: AIH患者102例, 女性85例, 男性17例, 平均年龄 59.73 ± 13.46 岁; 症状: 41.18%为慢性肝病表现, 18.63%为急性肝炎表现, 5.89%患者无症状; 实验室检查: 84.33%肝功能异常, 80.00% γ -球蛋白或IgG异常, 85.29%肝炎病毒标记物为阴性, 50.67%血糖增高, 74.51% ANA阳性, 4.90% SMA阳性, 7.84% AMA阳性; 影像学: 97.06%腹部超声异常, 表现为肝脏质地不均或密度减低、肝硬化、肝癌、胆石、腹腔淋巴结肿大、腹腔积液等。37例患者予以治疗, 其中缓解18例, 不完全应答7例, 复发5例, 失败7例。

结论: AIH临床表现复杂多样, 但在免疫学、影像学和病理学等方面又具有特征性, 这对临床诊治具有指导作用。

关键词: 自身免疫性肝炎; 肝硬化; 免疫; 临床特点

弓艳霞, 王邦茂。I型自身免疫性肝炎分析102例。世界华人消

■同行评议者

唐晓鹏, 教授, 中南大学肝病研究所/中南大学湘雅二医院; 张占卿, 主任医师, 上海市(复旦大学)公共卫生中心

化杂志 2008; 16(3): 322-325

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/322.asp>

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的发病率约为0.17%, 女性多见, 常出现严重的肝炎表现, 并可进展为肝硬化^[1]. 基于自身抗体谱特点, 可将其分为三种亚型, 即 I 型、II 型和III型. 其中 I 型最为常见, 70%是小于40岁的女性^[2]. 我院7年收治AIH患者102例, 对其分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 我院2000-01/2007-05收治 I 型AIH患者102例, 女性85例(83.33%). 男性17例(16.67%), 年龄15-103(平均59.73±13.46)岁, 60-70岁为高发年龄. 病程1 d到30年不等, 平均病程12.55±40.95 mo.

1.2 方法 诊断标准依据“国际自身免疫性肝炎组织制定的AIH评分标准”, 结果判定: 治疗前评分>15明确诊断, 10-15可能诊断; 治疗后评分>17明确诊断, 12-17可能诊断. 研究指标包括一般资料、临床表现、实验室指标、影像学检查、合并症、肝穿刺活检、治疗和预后等方面.

统计学处理 计量资料采用mean±SD表示, 计数资料采用例数百分比表示, 治疗前后相关指标的比较采用t检验.

2 结果

2.1 临床表现 症状有乏力、发热、食欲不振和体质量下降等, 体征有黄疸、肝脾大和腹水等. 其中6例患者(5.89%)无症状, 42例患者(41.18%)为乏力、发热、食欲减退、体质量下降和腹部不适等慢性肝病的表现, 19例患者(18.63%)为恶心、黄疸等急性肝炎表现, 出现消化道出血26例(25.49%), 肝性脑病1例(0.98%), 肝肾综合征3例(2.94%), 暴发性肝炎1例(0.98%), 有关节痛、肌痛等肝外表现4例(3.92%).

2.2 实验室检查 84.33%患者有不同程度的肝功能异常, 主要为AST、ALT、TBIL、ALP、GGT等升高(表1). 76例(74.51%)ANA阳性, 滴度均在1:100以上, 其中: 胞质颗粒型39例, 着丝点型16例, 均质型11例, 斑点型10例, 同时合并核仁型8例, 核模型6例. SMA阳性5例(4.90%). 伴AMA阳性8例(7.84%). 余患者未检测到抗LKM-1及抗SLA/LP阳性(所有患者未进行pANCA和抗ASGPR检测). 80.00% γ-球蛋白、IgG异常(表1).

表 1 实验室检查情况

化验指标	mean ± SD
WBC(×10 ⁹)	5.0475 ± 2.7669
HGB(g/L)	99.5474 ± 27.5796
PLT(×10 ⁹)	133.2632 ± 111.0222
TP (g/L)	68.3535 ± 10.8040
ALB(g/L)	34.9225 ± 10.5690
GLO(g/L)	35.5235 ± 9.7766
ALT(U/L)	157.8510 ± 139.0524
AST(U/L)	152.0820 ± 142.2243
ALP(U/L)	229.3854 ± 269.0245
GGT(U/L)	265.0883 ± 351.5267
IgA(g/L)	346.5000 ± 141.8752
IgG(g/L)	1706.9667 ± 802.5732
FPG(g/L)	6.0758 ± 3.4410

表 2 75例AIH合并高血糖情况

	阳性数	阴性数	合计	阳性率(%)
无肝硬化	4	8	12	33.3333
肝硬化-A	22	21	43	51.1628
肝硬化-B	11	6	17	64.7059
肝硬化-C	1	2	3	33.3333
合 计	38	37	75	50.6667

85.29%肝炎标志物阴性, 11.76% HBcAb阳性, 2.94% HCV阳性. 102例患者中75例检测血糖, 高血糖38例, 占50.67%(表2).

2.3 影像学检查 3例正常(2.94%), 余异常: 肝硬化52例(50.98%), 弥漫性肝脏病变3例, 肝脏颗粒增粗4例, 肝脏回声不均2例, 肝癌2例(1.96%), 肝囊肿4例(3.92%), 肝大5例, 肝脏血管瘤4例, 肝内小钙化点6例, 门静脉血栓形成3例, 脂肪肝5例(4.90%). 胆囊壁增厚、胆囊息肉、胆囊结石等62例(60.78%). 脾大45例, 副脾1例. 腹腔淋巴结增大者11例(10.78%), 其中肝门区、胰头周围及肠系膜根部多发淋巴结肿大1例, 腹腔淋巴结肿大2例, 心包旁、腹腔及腹膜后多发淋巴结肿大2例, 心包旁及肺门淋巴结增大伴钙化1例, 脾门区淋巴结增大1例, 肝门区、肝胃韧带及腹主动脉旁多发淋巴结肿大, 门腔静脉间及腹主动脉旁淋巴结增大1例. 腹腔积液37例, 双肾弥漫性病变1例, 肾囊肿1例, 肾结石1例, 肾大1例, 肾积水1例, 盆腔积液1例, 结肠壁增厚3例, 胰腺异常5例.

2.4 合并症 60.78%合并胆囊炎、胆囊结石等胆道疾患; 50.67%合并糖尿病; 8.82%为重叠综合

■ 相关报道

近年来国内外的相关文献均从不同方面报道了自身免疫性肝炎的特点. 目前观点认为对此病的诊断需从临床症状、实验室检查、病理学等方面全面考虑, 应用自身免疫性肝炎诊断积分系统, 同时需要排除病毒性、药物性、酒精性等肝病.

■创新盘点

本文对102例 I 型自身免疫性肝炎患者的临床表现、实验室检查、影像学、病理学、诊断及治疗等方面进行系统的统计学分析及总结。病例数量多, 归纳方面全, 尤其指出其在影像学方面可合并淋巴结肿大的特点, 在实验室检查方面易出现高血糖情况, 均有助于此病的诊疗。

表 3 37例AIH患者治疗及疗效

	n	缓解	不完全应答	复发	失败
UDCA	6	2	1	0	3
H+UDCA	6	3	1	1	1
H	20	10	5	3	2
H+6-MP	2	1	0	1	0
H+6-MP +UDCA	2	1	0	0	1
环磷酰胺	1	1	0	0	0
合计	37	18	7	5	7

H: 强的松; 6-MP: 6-巯基嘌呤; UDCA: 熊去氧胆酸。

征; 11.76%及2.94%分别合并乙肝和丙肝; 2.94%合并系统性红斑狼疮; 1.96%合并类风湿关节炎; 0.98%合并甲状腺机能亢进; 0.98%合并干燥综合征。

2.5 病理 7例行肝穿刺活检, 病理提示确诊4例。界板炎症2例、汇管区及汇管周围区淋巴细胞及浆细胞的浸润6例, 肝脏纤维化和肝硬化4例。

2.6 治疗 37例接受治疗, 其中治疗前评分>15者15例, 评分10-15者22例, 具体治疗方案如下。治疗后评分>17者27例, 评分12-17者10例(表3-4)。出现类肾上腺皮质功能亢进综合征者20例, 胃肠道反应6例, 皮疹5例, 睡眠障碍4例, 未见骨质疏松、骨无菌性坏死、白内障等副作用发生。除1例因严重副作用(骨髓抑制)而停药, 其余患者均完成治疗。61.76%合并肝硬化, 其中30例(29.41%)并发消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征。

3 讨论

本研究83.33%患者为女性, 提示AIH发病与性别相关, 女性多发, 可能原因为^[1-3]。(1)女性HLA DR4阳性更常见, 且其多样性较为复杂; (2)对免疫应答存在差异, 可能单独与性激素或与下丘脑-垂体-肾上腺轴的分泌物一起对易感基因的调节有关, 女性患者暴露于感染因子和抗原后更易产生Th1型细胞因子应答而致病。AIH多有免疫遗传背景即人类白细胞抗原(HLA), 其决定AIH的临床表现^[4]。与HLA DR3相关者发病年龄较轻, 而且病情较重, 常在免疫抑制剂治疗停药后复发, 多需肝移植; 而HLA DR4阳性者常于40岁以后发病, 病情较轻, 对免疫抑制剂治疗反应良好, 较少需要肝移植, 但是肝外自身免疫性综合征多见^[5]。本研究应加入此项检测。

AIH无特征临床表现, 可有发热、食欲不振

等, 出现黄疸、腹水等体征。部分患者就诊时已进展为失代偿期肝硬化, 并可出现食管静脉曲张。患者可伴发溃疡性结肠炎、原发性硬化性胆管炎、系统性红斑狼疮等疾病^[6], 本研究均观察到。

实验室检查具有特异性。多数患者出现不同程度肝功能异常: AST、ALT升高为主, ALP和GGT正常或轻度升高。本研究中AST、ALT、TBIL、ALP和GGT均可升高, 不除外重叠综合征可能。几乎所有AIH患者都存在一种或多种高滴度的自身抗体, I型AIH的特征性抗体为ANA和SMA阳性, 少数患者可有pANCA和抗ASGPR阳性。本研究结果与文献报道一致。

此外, 本研究特别指出AIH患者50.67%合并高血糖, 目前国内外尚无此项报道。探讨其机制可能如下: (1)形成肝硬化后, 肝源性糖尿病可能性存在。几乎所有的肝硬化患者都存在胰岛素抵抗^[7]。本研究中, 63例AIH合并肝硬化患者, 其中高血糖34例(53.9682%)。 (2)观察到5例患者影像学有胰腺改变, 如: 胰腺肿大、胰石、胆总管扩张等, 有9例患者肝功能淤胆表现, 进一步说明有自身免疫性胰腺炎的可能。43%-68%自身免疫性胰腺炎患者可伴有糖尿病, 以II型糖尿病为多。Taniguchi *et al*^[8]首次报道了伴有I型糖尿病的自身免疫性胰腺炎病例。如果伴自身免疫性胰腺炎, 则会引起胰腺组织水肿、缺血、坏死等, 从而影响胰岛素的分泌与释放, 促使血糖升高。当然, 有待血清碳酸酐酶抗体检测及胰腺组织活检论证。 (3)部分患者予以长期激素治疗, 药物性因素不除外。

另有创新之处在于对AIH超声表现进行详细描述, 特别指出AIH可伴发腹腔淋巴结肿大(10.78%)。肝脏是一个免疫器官, 称为淋巴样肝脏。其有参与天然免疫的吞噬细胞(肝巨噬细胞即库普弗细胞、树突状细胞)、NK细胞、NK T细胞和参与适应性免疫的迁移性T、B细胞。可能原因为人体免疫系统所引起的特异性免疫反应的结果。部分患者晚期可发展到肝癌, 肝癌引起腹腔淋巴结转移的因素存在。

治疗主要应用免疫抑制剂。据病情活动性及疾病发展阶段, 可分为绝对需要治疗、相对需要治疗和不需要治疗^[9]。绝对需要治疗指征: 有乏力、肌痛、关节痛、持续性黄疸且反应严重肝脏炎症的实验室指标异常者^[10]; AST≥10×ULN; AST≥5×ULN同时γ-球蛋白大于等于正常值的2倍; 肝组织桥接坏死或多小叶坏死; 活

表 4 37例AIH患者治疗前后肝功能变化(治疗2 wk后, mean \pm SD)

肝功能	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
GLO(g/L)	37.6154 \pm 8.0998	34.7000 \pm 9.9742	1.1570	>0.05
ALT(U/L)	195.2917 \pm 180.6541	118.1250 \pm 87.7349	1.9592	>0.05
AST(U/L)	191.5417 \pm 180.1297	87.0000 \pm 51.3936	2.8458	<0.05
ALP(U/L)	385.7917 \pm 383.1620	302.6190 \pm 227.5123	0.9517	>0.05
GGT(U/L)	409.0000 \pm 349.2505	506.7500 \pm 516.4529	0.7995	>0.05
TBIL(mg/L)	80.3077 \pm 58.8173	70.9000 \pm 85.7077	0.4803	>0.05

■同行评价

本研究立题新颖, 设计合理, 符合医学伦理学要求, 对临床具有较强的指导意义。

动性肝硬化; 暴发性发作者. 相对需要治疗指征: AST $>5\times$ ULN且 $<10\times$ ULN; AST $<5\times$ ULN同时 γ -球蛋白小正常值的2倍且均异常升高者. 是否治疗取决于症状严重程度. 不需要激素及免疫抑制治疗者: 非活动性肝硬化; 轻度界板或汇管区炎症; 严重门脉高压; 肝酶轻度增高的无症状患者^[11]. 治疗以传统治疗为主, 即强的松单独或联合硫唑嘌呤治疗. 其他药物有大环酯类免疫抑制剂如FK506、环孢霉素A等, 第二代糖皮质激素布地缩松等, 酶酚酸吗啉乙酯, 熊去氧胆酸, 抗CD4 mAb, 青霉胺等^[12]. 治疗2 wk后90%的患者转氨酶和 γ -球蛋白水平可有所改善, 病理指标的变化比临床及生化指标晚3-6 mo, 短期内很难达到病情缓解的指征^[9]. 本研究中, 治疗2 wk后AST变化具统计学意义, ALT虽较治疗前有所下降, 但尚无统计学意义.

影响预后因素有合并肝硬化与否、发病年龄、对免疫抑制剂的反应、复发、有无肝移植等. 一般, 发病年龄越小, 病情越重, 进展越快^[13-14]. 有研究表明, I型无症状AIH较常见, 其结局较好. 多数于随访中未出现症状, 且只要保持无症状, 可不予免疫抑制治疗^[11], 本研究中也证实了此点. 肝硬化的出现提示预后差, 本研究中61.76%患者合并有肝硬化, 其中30例出现消化道出血、肝性脑病等并发症. 一项以色列的研究指出无症状者预后好, 虽多数最终出现症状, 但这些患者对治疗反应好只需低剂量皮质类固醇激素即可控制^[11], 本研究未观察到此点, 有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝病基础与临床. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 20-84
- 2 Al-Khalidi JA, Czaja AJ. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1237-1252
- 3 Li DY, Schwarz KB. Autoimmune hepatitis. *Adolesc Med Clin* 2004; 15: 131-143, x
- 4 Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Genetic predispositions for immunological features in chronic liver diseases other than autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1996; 24: 52-59
- 5 Ma X, Qiu DK. Relationship between autoimmune hepatitis and HLA-DR4 and DRbeta allelic sequences in the third hypervariable region in Chinese. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 718-721
- 6 Tojo J, Ohira H, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Rai T, Shishido S, Sato Y, Kasukawa R. Autoimmune hepatitis accompanied by systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2004; 43: 258-262
- 7 Yagmur E, Weiskirchen R, Gressner AM, Trautwein C, Tacke F. Insulin resistance in liver cirrhosis is not associated with circulating retinol-binding protein 4. *Diabetes Care* 2007; 30: 1168-1172
- 8 Taniguchi T, Seko S, Okamoto M, Hamasaki A, Ueno H, Inoue F, Nishida O, Miyake N, Mizumoto T. Association of autoimmune pancreatitis and type 1 diabetes: autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. *Diabetes Care* 2000; 23: 1592-1594
- 9 Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001; 120: 1502-1517
- 10 Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 365-378
- 11 Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42: 53-62
- 12 Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 7-13
- 13 赵鸿. 自身免疫性肝炎的诊断. *中国综合临床* 2001; 17: 730-731
- 14 Baranov AA, Kaganov BS, Gundobina OS, Zainudinov ZM. Autoimmune hepatitis in children. *International Pediatrics* 2003; 18: 23-29

编辑 李军亮 电编 何基才