

新疆地区自身免疫性肝病321例

石光英, 希尔娜依·阿不都黑力力, 范晓棠, 王红霞, 吕荣福

石光英, 新疆生产建设兵团医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830003

希尔娜依·阿不都黑力力, 范晓棠, 王红霞, 吕荣福, 新疆医科大学第一附属医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

作者贡献分布: 石光英与希尔娜依·阿不都黑力力对此文所作贡献均等; 此课题由希尔娜依·阿不都黑力力设计; 研究过程由石光英、希尔娜依·阿不都黑力力、范晓棠、王红霞及吕荣福操作完成; 研究所用试剂及分析工具由希尔娜依·阿不都黑力力提供; 数据分析、论文写作由石光英完成。

通讯作者: 希尔娜依·阿不都黑力力, 副主任医师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属临床医学院肝病中心. xirinay2003@yahoo.com.cn

电话: 0991-4366305

收稿日期: 2010-08-02 修回日期: 2010-09-18

接受日期: 2010-09-27 在线出版日期: 2010-10-08

Autoimmune liver disease in Xinjiang, China: analysis of 321 cases

Guang-Ying Shi, Xiernayi·Abuduheilili, Xiao-Tang Fan, Hong-Xia Wang, Rong-Fu Lv

Guang-Ying Shi, Department of Gastroenterology, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830003, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Xiernayi·Abuduheilili, Xiao-Tang Fan, Hong-Xia Wang, Rong-Fu Lv, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Xiernayi·Abuduheilili, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. xirinay2003@yahoo.com.cn

Received: 2010-08-02 Revised: 2010-09-18

Accepted: 2010-09-27 Published online: 2010-10-08

Abstract

AIM: To analyze the clinical and laboratory characteristics of autoimmune liver disease (ALD) to provide a theoretical basis for diagnosis and treatment of ALD.

METHODS: The clinical and laboratory data for 23 ALD patients were retrospectively analyzed. By comparing autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) and autoimmune overlap syndrome (OLS) in terms of clinical manifestations, autoantibody detection and pathological features, the clinical and laboratory characteristics of ALD were summarized.

RESULTS: ALD patients often showed skin itching and abnormal liver function. The positive rate of antinuclear antibody (ANA) showed no significant difference in AIH patients ($P > 0.05$) but differed significantly in PBC patients ($P > 0.05$) among Han, Uygur and other ethnic groups (including Kazake, Mongolia, Hui, etc.). The positive rate of ANA was lower in Han and Uygur patients than in other ethnic groups (40% and 47.82% vs 70.58%). The positive rates of anti-mitochondrial antibody (AMA) and anti-smooth muscle antibody (SMA) showed no significant differences in either AIH or PBC patients among different ethnic groups (all $P > 0.05$). A total of 96 patients underwent routine liver puncture biopsy, and 75.72% (75/96) of them were clearly diagnosed.

CONCLUSION: The rate of early diagnosis of ALD is very low due to atypical manifestations of the disease. Analysis of clinical manifestations and serum biochemical and autoantibody detection can help diagnose ALD.

Key Words: Autoimmune liver disease; Clinical manifestation; Autoantibody; Pathology

Shi GY, Xiernayi·Abuduheilili, Fan XT, Wang HX, Lv RF. Autoimmune liver disease in Xinjiang, China: analysis of 321 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(28): 3035-3039

摘要

目的: 分析自身免疫性肝病(ALD)临床特征及实验室检测结果, 为进一步ALD的诊断和治疗提供理论依据。

方法: 对321例ALD患者的临床及实验室检查资料进行回顾性分析, 比较自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)及自身免疫重叠综合征(OLS)的临床表现、自身抗体的检测、病理特点等。

结果: (1)ALD临床表现特点各异, 以皮肤瘙痒、肝功异常较多; (2)自身抗体检测: 汉、维、其他民族(包括哈萨克、蒙古、回族

■背景资料

自身免疫性肝病(ALD)是机体自身免疫反应过度造成肝组织损伤, 出现肝功能异常及相应症状体征的一组疾病, 表现为肝脏持续性损伤, 进一步发展为肝纤维化, 甚至肝硬化。

■同行评议者

徐可树, 教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科

■相关报道

姜小华等报道, AMA阳性是PBC最具诊断价值的免疫学指标, 有90%-95%的PBC患者AMA阳性。

等)ANA阳性率比较, AIH组差异均无统计学意义($P>0.05$), PBC组差异有统计学意义($P<0.05$), 其他民族(哈萨克、蒙古、回族)ANA阳性率高于汉、维族(70.58% vs 40%, 47.82%)。AMA阳性检测, AIH、PBC组差异均无统计学意义($P>0.05$), SMA阳性检测, AIH、PBC组差异均无统计学意义($P>0.05$); (3)病理组织: 共有96例行肝穿刺病理活检, 病理结果显示75.72%(75/96)符合诊断。

结论: ALD早期诊断率低, 而且常常表现不典型, 往往要密切联系临床表现、血液生化及自身抗体检测结果等才能作出正确诊断。

关键词: 自身免疫性肝病; 临床表现; 自身抗体; 病理组织

石光英, 希尔娜依·阿不都黑力力, 范晓棠, 王红霞, 吕荣福. 新疆地区自身免疫性肝病321例. 世界华人消化杂志 2010; 18(28): 3035-3039
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3035.asp>

0 引言

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, ALD)是机体自身免疫反应过度造成肝组织损伤, 出现肝功能异常及相应症状体征的一组疾病, 表现为肝脏持续性损伤, 进一步发展为肝纤维化, 甚至肝硬化^[1]。根据其临床表现、生物化学、影像学和组织病理学特点, 可分为以肝细胞胞实质损害为主的自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、以胆管病变为主的原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)3组疾病及相互重叠的疾病。该类疾病目前亦无治愈性药物, 仍是导致肝衰竭的重要病因, 各占肝移植术患者的4%-5%^[1,2]。ALD早期诊断率低, 而且常常表现不典型, 往往要密切联系临床表现、血液生化及自身抗体检测结果等才能作出正确诊断。

1 材料和方法

1.1 材料 新疆医科大学第一附属医院2002-05/2008-10确诊为ALD的住院患者321例, 其中男39例, 女282例。其中AIH 62例, 男7例, 女55例; PBC 227例, 男19例, 女208例; PSC 24例, 男17例, 女7例; 重叠综合征(PBC与AIH)8例, 均为女性。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: AIH诊断标准: AIH诊断符合

2002年美国肝脏病学会发表了新的诊疗指南的诊断计分系统^[3]; PBC诊断标准: 参照2000年美国肝病学会(AASLD)推荐的诊断标准^[4]。PSC的诊断标准^[5]: (1)临床表现为慢性胆汁淤积; (2)血清抗线粒体抗体(antimitochondrial antibody, AMA)阴性, 抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)多为阳性; (3)胆管造影发现肝内外胆管弥漫性、多灶性狭窄或局部扩张; (4)病理检查发现肝内胆管周围纤维化。重叠综合征的诊断参照Czaja等^[6]标准。该321例患者经查各项病毒感染指标均为阴性, 并排除了药物性、酒精性、遗传代谢性肝病。自身抗体检测方法: 利用HepG2细胞系, 采用间接免疫荧光技术, 自身抗体的存在是AIH诊断的必要条件, 自身抗体包括抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA), 抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibodies, SMA)和抗肝肾微粒体抗体I型(anti-I-kidney microsomal antibody, anti-LKM I), PBC特异性自身抗体为抗线粒体抗体, M2阳性有确定诊断价值, 约90%PBC可检出AMA或M2抗体, 同时可检出ANA, SMA等。PSC患者中约70%可检出核周型ANCA(perinuclear staining pattern of antineutrophil cytoplasmic antibodies, pANCA), 该抗体在溃疡性结肠炎检出率为30%-40%。此外约20%-30% PSC血清ANA或SMA阳性。上述自身抗体在PSC诊断中并无特异性, 只作为参考。

1.2.2 研究指标: 按患者的民族、临床表现、免疫、病理活检、发病情况等进行分析。

统计学处理 实验数据以mean±SD表示, 采用SPSS13.0统计分析软件包进行数据处理, 计量资料后进行方差分析和两两比较。计数资料采用Fisher精确概率检验。

2 结果

2.1 一般资料 AIH组男女比1:8, PBC患者男女比1:10, PSC组患者男女比1:1, 重叠综合征患者均为女性。发患者群以中老年女性为主, 40-60岁为高峰, 且各民族均可发病, 以汉族居多。临床表现多样化, AIH患者以肝功异常伴乏力较多见, 25例(41.00%); PBC组以肝功异常、皮肤瘙痒较多见, 分别为155例(68.37%)、134例(58.87%); PSC组以黄疸为多见, 14例(56.98%); 重叠综合征仍以肝功异常为多见, 4例(45.65%)。在肝硬化失代偿表现中有腹水表现者AIH所占比例较多, 17例(22.05%); 在肝硬化失代偿表现中有脾亢表现者中PBC患者所占比例较多112例

表 1 不同类型的自身免疫性肝病的临床特点

分组	n	临床表现 n(%)							
		皮肤瘙痒	肝功异常伴乏力	食欲不振	黄疸	肝区不适	腹水	呕血便血	脾亢
AIH	62	8(13.26)	25(41.00)	16(24.58)	6(10.19)	2(3.26)	17(22.05)	1(8.06)	8(13.48)
PBC	227	134(58.87)	155(68.37)	77(33.87)	74(32.65)	58(25.74)	11(4.76)	19(8.20)	112(49.42)
PSC	24	2(6.67)	11(47.68)	9(39.38)	14(56.98)	6(26.33)	3(12.90)	0(0.0)	2(9.76)
重叠综合征	8	1(11.32)	4(53.27)	4(45.65)	1(12.00)	3(31.45)	2(28.57)	0(0.0)	1(17.73)

表 2 321例ALD患者自身抗体检测结果

分组		n	ANA			AMA			SMA		
			阳性n(%)	χ^2 值	P值	阳性n(%)	χ^2 值	P值	阳性n(%)	χ^2 值	P值
AIH	汉族	46	27(58.69)	1.03	0.31	6(13.04)	31.23	2.30	15(32.60)	6.45	0.01
	维吾尔族	8	6(75.00)			1(12.50)			4(50.00)		
	其他民族	8	2(25.00)			2(25.00)			2(25.00)		
	合计	62	35(56.45)			9(14.51)			35(56.45)		
PBC	汉族	167	67(40.00)	2.33	0.13	138(82.58)	73.30	1.11	23(13.77)	1.29	1.19
	维吾尔族	33	16(47.82)			23(69.56)			1(3.03)		
	其他民族	27	19(70.58)			17(64.71)			5(18.51)		
	合计	227	98(43.07)			164(72.38)			98(43.07)		

表 3 各组ALD肝脏病理情况

分组	n	行肝脏病理(n)	诊断符合(n)	诊断符合率(%)
AIH	62	27	23	86.36
PBC	227	66	59	89.39
PSC	24	4	4	100.00
重叠综合征	8	2	1	50.00

(占49.42%); 在PSC、重叠综合征患者进展为肝硬化失代偿期均明显减少(表1)。

2.2 自身抗体检测结果 对321例患者进行ANA、AMA、SMA抗体检测。采用 χ^2 检验, 对汉族、维吾尔族、其他民族(包括哈萨克、蒙古、回族等)ANA阳性率进行对比, AIH组差异无统计学意义($P>0.05$), PBC组差异有统计学意义($P<0.05$), 其他民族(哈萨克、蒙古、回族)ANA阳性率(70.58%)高于汉、维吾尔族。AMA阳性检测结果, 经 χ^2 检验, 汉、维吾尔族、其他民族AMA阳性率进行对比, AIH、PBC2组差异均无统计学意义($P>0.05$), SMA阳性检测结果, 经 χ^2 检验, 汉、维吾尔族、其他民族SMA阳性率进行对比, AIH、PBC2组差异均无统计学意义($P>0.05$)。重叠综合征8例患者中仅汉族患者检出ANA及AMA, 故而未行统计学分析(表2)。

2.3 肝穿病理组织检查结果 ALD行病理组织检

查见表3, AIH组中, 27例行肝脏活检, 结合临床症状、自身抗体和肝穿病理三要素相结合最终能确诊者为23例(86.36%)。组织学检查以界面性肝炎为主, 伴有不同程度肝细胞变性、坏死及淋巴细胞、浆细胞浸润, 无胆管周围炎症及小胆管损伤, 炎症分级G1S1-G3S3均存在; PBC组中, 66例行肝穿刺者结合临床症状、自身抗体和肝穿病理三要素相结合最终能确诊者为59例(89.39%)。其中23例有淤胆表现, 19例伴有纤维组织增生, 8例伴有结节性肝硬化形成。伴有不同程度肝细胞变性、碎片状坏死以及淋巴细胞、浆、白细胞浸润及纤维间隔形成, 炎症分级为G0S1-G3S4; PSC组中, 有4例行肝脏病理, 最终能确诊者为4例(100.0%)。主要表现为汇管区炎性细胞浸润, “洋葱皮样”同心圆结构。重叠综合征(PBC与AIH)者同时可见肝细胞点灶状、碎屑样坏死、汇管区大量炎性细胞浸润、胆管周围炎及小胆管损伤。

应用要点

自身免疫性肝病早期诊断率低, 而且常常表现不典型, 往往要密切联系临床表现、血液生化及自身抗体检测结果等才能作出正确诊断。

■同行评价

本文内容丰富,对临床有一定的参考意义,但新颖性一般。

3 讨论

ALD病因尚不十分清楚,可能与感染、药物、遗传、免疫等因素有关^[7]。临床具有自身免疫病的一些表现,有自身抗体的异常。发病者以女性居多。本组病例中女性患者占87.90%,其中AIH以中年女性患者多见,而PBC则多见于中老年女性。ALD起病隐匿,临床表现缺乏特异性,一般病程都在6 mo以上,本组321例病例病程最长者达60 mo。AIH以肝实质损害为主,表现为如乏力、嗜睡,全身不适,食欲减退,恶心,腹痛和瘙痒。小关节疼痛常见查体除肝脾肿大,黄疸和慢性肝病的体征,可能没有其他阳性发现,甚至可直接进展为肝硬化,出现门脉高压的体征,如食管胃底静脉曲张、腹水等,病情常呈波动性变化。PBC临床表现疲劳60%-70%,瘙痒40%-70%,瘙痒症状与黄疸不平行,黄素瘤、皮肤色素沉着(好发于眼睑、手、掌),胆汁淤积性黄,肝脾肿大,吸收不良(脂溶性维生素的吸收异常、脂肪泻、体质量下降)。门脉高压症表现为食管静脉曲张破裂出血、腹水、下肢浮肿等,提示病情晚期已到肝硬化。PSC与PBC相似,患者之间差异较大,常见的症状有乏力、食欲减退、体质量减轻,皮肤瘙痒、右上腹疼痛、间断发热。可能伴随的其他疾病为溃疡性结肠炎(70%),干燥综合征、甲状腺炎、腹膜后纤维化、结节病等。

血清免疫学检查对自身免疫性疾病的诊断具有重要意义^[8]。ALD诊断的必要条件是检测到人体内存在相关的特异性自身抗体。AIH患者血中存在多种自身抗体,包括ANA、SMA、LKM I及抗可溶性肝或肝/胰抗原抗体等,根据血清抗体的不同可将AIH分为III型,ANA和SMA是AIH I型最常出现的抗体。李继强等^[9]报道, AIH I型ANA的阳性率为70%-80%, SMA的阳性率为84%, 抗-ASGPR的阳性率为40%-88%, pANCA阳性率为65%-96%, AMA阳性非常少见, PSC的SMA阳性率为74%。对PBC自身抗体中最具诊断意义的是AMA。姜小华等^[10]报道, AMA阳性是PBC最具诊断价值的免疫学指标,有90%-95%的PBC患者AMA阳性。线粒体膜上存在9种自身抗原(M1-M9),其中M2亚型(AMA-M2)对PBC检测的敏感性达93%-94%,特异性近乎100%,而且有助于早期诊断无症状的PBC患者。ANA是诊断PBC的另一重要抗体,在PBC患者中的阳性率为50%^[11]。本组病例AIH患者中有58例(93.54%)为I型, ANA阳性率为56.45%, SMA阳性率为33.87%。在PBC患者中AMA检测结果阳性率为

72.38%,其中AMA-M2检出阳性共101例,阳性率51.80%, ANA检出阳性率为43.07%。对本组患者汉、维、其他民族(包括哈萨克、蒙古、回族)ANA阳性率进行对比,不同民族均可患有AIH组,其他民族患有PBC者高于汉族维吾尔族,考虑与选取病例数太少不足以做出结论。本组患者特征性阳性率均低于文献报道。考虑原因:(1)肝硬化终末期患者比例太多,自身抗体特点趋向于不典型;(2)检测技术试剂的误差;(3)新疆地区的人群特点。重叠综合征患者中PBC-AIH7例示ANA阳性率为83.33%(5/6), AMA阳性率为66.67%(4/6)。PBC-PSC1例AMA阳性率为100%, SMA阳性率为100%,均与文献报道大致相符。

肝脏病理结果: AIH组织病理学变化主要表现为3个:(1)界面性肝炎;(2)门管区及门管区周围淋巴-浆细胞浸润;(3)肝细胞花环状排列。PBC组织病理学变化可分为4期:1期(门管期)主要表现为破坏性肉芽肿性胆管炎-FDL;2期(门管周围期)主要是胆汁性碎屑样坏死;3期(间隔期)主要是间隔或桥样纤维化,陈旧性桥样坏死;4期(硬化期)主要是假小叶结构形成。PSC的组织病理学特点是表现为胆管和胆管周围炎,浸润的炎性细胞主要为淋巴细胞,增生的纤维结缔组织像一团纤维线围绕在胆管周围,形成“洋葱皮样”同心圆结构。根据上述病理特点对该组ALD患者行肝脏病理检查结果分析(99例), 87.87%的肝穿患者(87/99)可明确并符合诊断, AIH组占86.36%, PBC组占89.39%, PSC组占100.0%。无法明确诊断仅能是倾向于考虑ALD诊断的有21例,需进一步动态随访观察或多次多部位点肝穿刺以便进一步明确诊断。

由于近年来实验室检查特别是免疫血清学检查及ERCP、PTC等技术的广泛开展,尤其是肝穿病理学检查对该病的诊断有了很大提高。ALD早期阶段,针对肝炎成分应用免疫抑制剂治疗,针对胆汁淤积给予熊去氧胆酸治疗,疗效比较肯定^[12],但进展到肝硬化后,药物疗效欠佳,且不良反应增大,至肝功能衰竭期,肝移植是唯一有效的治疗方法^[12]。在该组人群中已有1例PBC患者行肝移植术,存活良好,随着对ALD认识的不断深入和各种自身抗体检测技术的日益普及,近年来此类病例逐渐增多,国内文献中的相关报道也不断增加,本研究提示通过上述各项临床特点检查分析,根据肝脏病变特点,不仅可为诊断和鉴别诊断提供依据,也为临床治疗方案给予指导和观察疗效提供依据。

4 参考文献

- 1 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝病的诊断和治疗. 中华肝病杂志 2005; 13: 50-51
- 2 贾继东. 自身免疫性肝病的临床诊断和治疗概况. 中国医刊 2005; 40: 3-5
- 3 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 Büschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938
- 4 Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013
- 5 Cecere A, Tancredi L, Gattoni A. Primary sclerosing cholangitis. *Panminerva Med* 2002; 44: 313-323
- 6 Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 360-365
- 7 贾继东. 自身免疫性肝病的基本概念和诊断思路. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 54
- 8 於强, 王吉耀, 姜林娣. 自身免疫性肝炎的临床和病理. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 43-44
- 9 李继强, 张洁. 自身免疫性肝病相关抗体检测及其临床意义. 诊断学理论与实践 2006; 5: 298-300
- 10 姜小华, 仲人前, 方晓云, 安峰, 胡寅, 孙建文, 崔北年, 万新亮, 孔宪涛. 原发性胆汁性肝硬化特异性AMAM_2抗体在5011名体检者中的筛查分析. 中华检验医学杂志 2003; 26: 553-555
- 11 李蕴铤. 自身免疫性肝病的诊断和治疗. 继续医学教育 2006; 20: 22
- 12 Worman HJ, Courvalin JC. Antinuclear antibodies specific for primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 211-217

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)