

# 自身免疫性肝病的临床特点

王振威, 王颖, 王炳元, 丁媛媛, 李金萍, 马力, 张红

## ■背景资料

既往多认为自身免疫性肝病是少见病。由于免疫学的进展, ALD的检出率逐年增多。本病进展相对缓慢, 但预后差异较大且多不可预见, 自发缓解率低。由于大部分患者不愿接受肝活检, 若能以简单而实用的常规方法, 对本病做出正确的诊断及治疗则具有重要的临床意义。

王振威, 王颖, 王炳元, 丁媛媛, 李金萍, 马力, 中国医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省沈阳市 110001

张红, 鞍山市传染病院 辽宁省鞍山市 114001

王振威, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病研究。

辽宁省教育厅一般基金资助项目, No. 2009A809

作者贡献分布: 本研究由王振威、王颖及王炳元设计; 王振威、王颖、丁媛媛、李金萍、马力及张红负责收集组织材料; 王振威与王炳元撰写论文。

通讯作者: 王颖, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院消化内科, wy-doctor@163.com

收稿日期: 2011-03-07 修回日期: 2011-04-20

接受日期: 2011-04-26 在线出版日期: 2011-05-28

## Clinical features of autoimmune liver disease

Zhen-Wei Wang, Ying Wang, Bing-Yuan Wang, Yuan-Yuan Ding, Jin-Ping Li, Li Ma, Hong Zhang

Zhen-Wei Wang, Ying Wang, Bing-Yuan Wang, Yuan-Yuan Ding, Jin-Ping Li, Li Ma, Department of Gastroenterology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Hong Zhang, Anshan Infectious Disease Hospital, Anshan 114011, Liaoning Province, China

Supported by: the General Project of Foundation of Education Department of Liaoning Province, No. 2009A809

Correspondence to: Ying Wang, Department of Gastroenterology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. wy-doctor@163.com

Received: 2011-03-07 Revised: 2011-04-20

Accepted: 2011-04-26 Published online: 2011-05-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the clinical features of autoimmune liver disease (ALD).

**METHODS:** A total of 91 patients with ALD were enrolled in this study, including 68 cases of autoimmune hepatitis (AIH) and 23 cases of primary biliary cirrhosis (PBC). Another 41 HBsAg-positive patients with cirrhosis were used as controls. Clinical manifestations, liver function parameters and serum immunoglobulins were compared among these patients.

**RESULTS:** The median onset age for patients with AIH and PBC was  $51.2 \pm 13.4$  and  $52.8 \pm 10.3$  years, respectively. Females were more likely to suffer from AIH and PBC than males. AIH patients had significantly higher levels of

ALT, ALP, GGT, TP, and TBIL (all  $P < 0.05$ ) than patients with chronic hepatitis B-related cirrhosis. Compared to patients with AIH, those with PBC had much higher levels of TBIL ( $P < 0.05$ ) which were mainly caused by the increase in DBIL. All patients had decreased levels of ALB, especially those with chronic hepatitis B-related cirrhosis. Patients with AIH and those with PBC had nearly the same positive rate of autoantibodies (63.2% vs 78.3%), while all patients with chronic hepatitis B-related cirrhosis were negative for autoantibodies. Patients with AIH had higher positive rates of ANA and anti-dsDNA but a lower positive rate of AMA than patients with PBC (all  $P < 0.05$ ). Autoantibody-negative AIH patients had significantly higher levels of ALT and AST, while autoantibody-negative PBC patients had lower levels of ALT, AST, ALP and GGT than autoantibody-positive ones.

**CONCLUSION:** ALD lacks typical clinical features. Perimenopausal women who display fatigue and jaundice and have elevated  $\gamma$ -globulin level and negative viral markers should be highly suspected of having ALD. The presence of autoantibodies may confirm the diagnosis. Patients with AIH often have abnormal transaminase levels, while high levels of transaminases activities (ALT, AST) and significantly increased biliary enzymes (ALP, GGT) and direct bilirubin levels may suggest PBC.

**Key Words:** Autoimmune liver disease; Primary biliary cirrhosis; Biochemical examination; Clinical medicine

Wang ZW, Wang Y, Wang BY, Ding YY, Li JP, Ma L, Zhang H. Clinical features of autoimmune liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(15): 1568-1573

## 摘要

**目的:** 探讨自身免疫性肝病(ALD)的临床特征。

**方法:** ALD患者91例, 其中自身免疫性肝炎(AIH)68例, 原发性胆汁性肝硬化(PBC)23例, 另选同期住院的41例HBsAg阳性的慢性乙型肝炎肝硬化患者作为对照。分析所有患者的临

## ■同行评议者

禄韶英, 副主任医师, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

床特点以及血液生化和血清免疫学检查结果。

**结果:** AIH和PBC均以女性患者多见, 发病年龄AIH为( $51.2 \pm 13.4$ )岁, 而PBC则是( $52.8 \pm 10.3$ )岁, 慢性乙型肝炎肝硬化患者则以男性多见, 平均年龄为( $57.1 \pm 13.0$ )岁。与慢性乙型肝炎肝硬化相比, AIH和PBC患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶(GGT)、总蛋白(TP)、总胆红素(TBIL)均明显增高( $P < 0.05$ ), PBC组的TBIL水平也明显高于AIH组( $P < 0.05$ )。ALD患者胆红素升高以直接胆红素(DBIL)升高为主; 三组白蛋白(ALB)均有降低, 但以肝硬化组降低更显著。自身抗体的阳性率在AIH和PBC比较接近(分别为63.2%和78.3%), 本组慢性乙型肝炎肝硬化病人自身抗体均为阴性。AIH组患者抗核抗体(ANA)、抗双链DNA抗体(抗-dsDNA)阳性率高于PBC组( $P < 0.05$ ), PBC组患者抗线粒体抗体(AMA)阳性率高于AIH患者( $P < 0.05$ ); 自身抗体阴性的AIH组ALT较阳性组显著增高, 自身抗体阴性的PBC组ALT、AST、ALP、GGT均低于阳性组( $P < 0.05$ )。

**结论:** ALD缺乏典型的临床特征。闭经前后的女性出现乏力和黄疸, 结合 $\gamma$ 球蛋白升高、病毒标志物阴性, 高度怀疑ALD, 自身抗体的出现是本病更好的佐证。单纯细胞酶(AST, ALT)的升高提示AIH, 同时伴随胆道酶(ALP, GGT)和/或以DBIL升高为主的高胆红素血症, 应高度怀疑PBC。

**关键词:** 自身免疫性肝炎; 原发性胆汁性肝硬化; 生化检查; 临床医学

王振威, 王颖, 王炳元, 丁媛媛, 李金萍, 马力, 张红. 自身免疫性肝病的临床特点. 世界华人消化杂志 2011; 19(15): 1568–1573  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1568.asp>

## 0 引言

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, ALD)是由于机体免疫系统对自身组织的抗原丧失免疫耐受, 从而诱发肝脏受到免疫攻击而导致的疾病<sup>[1,2]</sup>。ALD包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)以及重叠综合征(overlap syndrome)。目前本病的诊断主要根据肝功能异常以及自身抗体的检出, 但仍有许多高度怀疑是本病的患者自身抗体阴性, 且不能用其他肝病解释其临床表现以及肝功能异常。因此本文旨在探讨ALD患者肝功能和自身免疫

性抗体的特征, 以进一步发现该病的特点, 为临床诊断提供更可靠的根据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2004-10/2010-09在中国医科大学附属第一医院住院的ALD患者91例, 所有患者多次检查血清肝炎病毒标志物均为阴性, 无饮酒或服用已知对肝脏有损害的药物史。其中AIH患者68例(男6例, 女62例)、PBC患者23例(男1例, 女22例)。AIH诊断标准参考美国肝病学会AIH诊疗指南(2010年)<sup>[3]</sup>, PBC诊断标准参考欧洲肝病学会胆汁淤积性肝病的诊治指南(2009年)<sup>[4]</sup>。随机选取同期住院的41例HBsAg阳性的慢性乙型肝炎肝硬化(简称乙型肝炎肝硬化)患者(男26例, 女15例)作为对照。

**1.2 方法** 采集患者以下临床资料: (1)临床特征: 性别、年龄、症状、合并疾病; (2)生化指标: 包括总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶(GGT); (3)免疫学指标: 包括免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM), 抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗线粒体抗体(AMA)、抗双链DNA抗体(抗-dsDNA)。

**统计学处理** 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 或中位数描述, 计数资料以例数(%)描述, 结果采用SPSS11.0软件对计量资料组间比较进行 $t$ 检验或秩和检验, 并对计数资料组间比较进行卡方检验,  $P < 0.05$ 具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** AIH与PBC发病主要以围绝经期女性为主[AIH为( $51.2 \pm 13.4$ )岁, PBC为( $52.8 \pm 10.3$ )岁], 女性多于男性(8.8% vs 91.2%; 4.3% vs 95.7%)。乙型肝炎肝硬化患者就诊时年龄为 $57.1 \pm 13.0$ 岁, 发现HBsAg(+)时间为( $19.2 \pm 7.3$ )年, 男性多于女性(63.4% vs 36.6%)。乙型肝炎肝硬化组患者与ALD组患者相比, 发病年龄差异无统计学意义, 但性别差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 临床表现** AIH患者主要的症状为乏力与黄疸各47例(69.1%), 纳差38例(55.9%), 腹胀23例(33.8%), 皮肤瘙痒与体质量下降各19例(27.9%), 发热16例(23.5%), 体温最高达41.0平均( $38.8 \pm 1.1$ ) $^{\circ}\text{C}$ 。主要体征有关节疼痛11例(16.2%), 脾大与肝大各10例(14.7%), 肝掌与腹水各5例(7.4%),

## ■ 研究前沿

国内有关本病的研究大多为病例报道, 且例数较少, 实验室结果差异较大。仅有的报道发现可能存在地域或人种的差异, 但尚缺乏流行病学的系统研究。

## ■相关报道

马雄等研究的结果显示,自身免疫性肝病在临床上并不少见,诊断需综合临床、生物化学、免疫学和病理学等检测结果。北方在此领域的研究较少。

表 1 肝功能生化指标(中位数)

	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)
AIH	120.3 <sup>a</sup>	108.5	208.2 <sup>a</sup>	277.4 <sup>a</sup>	70.6 <sup>a</sup>	33.7 <sup>a</sup>	43.8
PBC	84.2	114.4	263.2 <sup>c</sup>	147.9 <sup>c</sup>	66.0 <sup>c</sup>	29.5	109.9 <sup>c</sup>
乙型肝炎肝硬化	58.2	81.5	93.5	51.0	62.7	28.1	24.5

<sup>a</sup>纳入本研究的患者肝功能生化指标因数据离散程度较大,分布不服从正态分布,故采用中位数描述,数据组间差异采用秩和检验;Wilcoxon W统计量分别为1627.500、1454.000、1518.500、1566.000、1632.000, <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 乙型肝炎肝硬化组;Wilcoxon W统计量分别为980.500、1116.500、1141.500、1076.000, <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 乙型肝炎肝硬化组。

表 2 肝功能生化指标比值比较

	AST/ALT>1 n(%)	AST/ALT	DBIL/TBIL>60% n(%)	DBIL/TBIL
AIH	25(36.8) <sup>a</sup>	1.0 $\pm$ 0.5 <sup>c</sup>	38(55.9) <sup>a</sup>	0.6 $\pm$ 0.2 <sup>c</sup>
PBC	17(73.9)	1.3 $\pm$ 0.5	16(69.6) <sup>e</sup>	0.7 $\pm$ 0.2 <sup>g</sup>
乙型肝炎肝硬化	33(80.5)	1.7 $\pm$ 1.1	5(23.9)	0.5 $\pm$ 0.1

$\chi^2 = 19.640$ 、 $20.437$ , <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 乙型肝炎肝硬化组;  $t = -4.872$ 、 $2.196$ , <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 乙型肝炎肝硬化组;  $\chi^2 = 21.988$ , <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs 乙型肝炎肝硬化组;  $t = 2.527$ , <sup>g</sup> $P < 0.05$  vs 乙型肝炎肝硬化组。

消化道出血和蜘蛛痣各4例(5.9%)。23例PBC患者主要症状为黄疸15例(65.2%),乏力13例(56.5%),皮肤瘙痒与体质量下降各7例(30.4%),消化道出血病史3例(13.0%)。主要体征有肝大5例(21.7%),脾大3例(13.0%),腹水、肝掌以及蜘蛛痣各2例(8.7%)。乙型肝炎肝硬化患者主要的症状为黄疸24例(58.5%),腹胀20例(48.8%),消化道出血病史及乏力各13例(31.7%)。主要体征为腹水征阳性17例(41.5%),肝掌及睑结膜苍白各11例(26.8%),蜘蛛痣、肝大以及脾大各8例(19.5%)。

2.3 肝功能检查结果 ALD患者ALP, GGT, TP, TBIL水平均高于乙型肝炎肝硬化患者; AIH组患者ALT和GGT的升高有别于其他两组, PBC组患者的ALP和TBIL升高更明显; 两组肝硬化患者的蛋白合成功能明显降低(表1)。

2/3以上肝硬化患者AST/ALT>1(平均值也>1), AIH则以ALT升高为主; 一半以上的ALD患者伴有以DBIL升高为主(DBIL/TBIL>60%)的高胆红素血症, 与乙型肝炎肝硬化差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2)。

2.4 自身抗体阳性率 自身抗体检测中至少有一项阳性ALD的患者中, AIH和PBC分别为63.2%和78.3%, 乙型肝炎肝硬化组未检出任何自身抗体(表3)。AIH组自身抗体阴性和阳性患者的ALT水平差异有统计学意义, 阴性组患者ALT水平升高

主要集中在正常参考值上限的3-5倍, 较其阳性组高, 两组间其他指标(除TP外)差异无统计学意义。AIH抗体阴性组患者与乙型肝炎肝硬化组相比, ALT、ALP及GGT水平较高, 白蛋白降低不明显。PBC自身抗体阴性的患者酶学改变不明显, 白蛋白降低较其阳性组以及乙型肝炎肝硬化组差异无统计学意义。

2.5 免疫球蛋白及自身抗体检测 3组患者IgG,  $\gamma$ 球蛋白明显高于正常参考值上限( $P < 0.05$ )。乙型肝炎肝硬化患者IgM水平低于AIH患者而IgA则高于ALD患者(表4)。AIH与PBC组患者ANA, AMA及抗-dsDNA阳性率差异有统计学意义。AIH组患者ANA、抗-dsDNA阳性率高于PBC组患者, PBC组患者AMA阳性率高于AIH患者(表5)。

2.6 伴随其他免疫学疾病 AIH合并桥本甲状腺炎5例(7.4%), 4例(5.9%)重叠PBC, 6例(8.8%)合并结缔组织病。PBC患者中, 2例(8.7%)合并类风湿性关节炎, 1例(4.3%)合并干燥综合征。乙型肝炎肝硬化组患者中, 2例(4.9%)合并类风湿性关节炎。

## 3 讨论

AIH好发于女性, 是一种以自身免疫性肝细胞损害为主的慢性进行性肝炎, 诊断本病需排除病毒性肝炎, 药物性肝炎以及其他疾病引起的肝损害<sup>[5-9]</sup>。免疫抑制剂特别是肾上腺皮质激素治疗有明显效果<sup>[10-12]</sup>。在北欧白种人群中, AIH年发



表 3 自身抗体阳性及阴性患者肝功能生化指标 (中位数)

	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	n(%)
自身抗体阳性								
AIH	96.1 <sup>a</sup>	79.4	252.3	207.4	71.6 <sup>a</sup>	32.3	45.0	43(63.2)
PBC	99.5 <sup>c</sup>	128.5	280.1	171.0 <sup>c</sup>	65.6	29.7	106.1	18(78.3)
自身抗体阴性								
AIH	181.3	112.1	160.2	244.2	66.3	33.9	36.1	25(36.8)
PBC	29.4	57.0	159.8	46.7	69.4	26.2	123.8	5(21.7)
乙肝肝硬化	58.2 <sup>e</sup>	81.5	93.5 <sup>e</sup>	51.0 <sup>e</sup>	62.7 <sup>e</sup>	28.1 <sup>e</sup>	24.5	41(100.0)

<sup>a</sup>Wilcoxon W分别为1 423.500、571.000, <sup>a</sup> $P<0.05$  vs AIH抗体阴性组; <sup>b</sup>Wilcoxon W分别为37.000、42.000, <sup>b</sup> $P<0.05$  vs PBC抗体阴性组; <sup>c</sup>Wilcoxon W统计量分别为1 025.500、1 102.000、1 054.500、1 170.000、1 128.000, <sup>c</sup> $P<0.05$  vs AIH抗体阴性组。

表 4 免疫球蛋白 (mean  $\pm$  SD)

	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)	$\gamma$ 球蛋白(%)
AIH	20.4 $\pm$ 11.6	3.3 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>	3.1 $\pm$ 2.0 <sup>a</sup>	29.3 $\pm$ 7.6
PBC	19.3 $\pm$ 6.5	3.0 $\pm$ 1.9	3.8 $\pm$ 1.9	28.5 $\pm$ 10.5
乙肝肝硬化	19.1 $\pm$ 7.6	2.1 $\pm$ 1.5	4.9 $\pm$ 2.0	31.4 $\pm$ 5.1

<sup>a</sup> $t = 2.593$ 、 $-3.597$ , <sup>a</sup> $P<0.05$  vs 乙肝肝硬化组。

表 5 自身抗体 n(%)

	ANA	SMA	AMA	抗-dsDNA
AIH	37(54.4)	17(25.0)	10(14.7)	11(16.2)
PBC	7(30.4)	9(39.1)	10(43.5)	0(0.0)
$\chi^2$ 值	3.957	1.628	8.297	4.232
P值	0.047	0.195	0.004	0.040

ANA, SMA>1 : 40(+); AMA>1 : 100(+).

病率为1.9/100 000, 患病率为16.9/100 000<sup>[13]</sup>, 目前我国尚无AIH的流行病学资料, 但国内的报道该病并不少见<sup>[1,14,15]</sup>。本组男女比例为1 : 10.3, 发病年龄主要集中在50-60岁之间, 发病年龄较文献报道偏大, 许多文献<sup>[5-7,13,16]</sup>报道AIH发病年龄在40岁左右, 可能与ALD疾病进展相对缓慢, 临床症状不典型, 容易与病毒性肝炎混淆, 误诊或漏诊成为延误早期治疗, 导致发病年龄偏大的主要原因。PBC是一种慢性进行性胆汁淤积性肝脏疾病。好发于40-60岁左右的女性, 由于肝功能损害, 发病的早期多表现为皮肤瘙痒, 后期出现黄疸并逐渐加重。PBC病变发展虽然缓慢, 但很容易发展为胆汁淤积性肝硬化, 最后引起肝功能不全<sup>[17,18]</sup>。本研究中PBC患者则以瘙痒、乏力多见, 有别于乙肝肝硬化。

## ■创新盘点

自身免疫性肝病发病机制复杂, 临床表现各异。本文根据临床相对较特异的表现要点, 总结简单而实用的常规方法, 对提高对本病的认识和减少误诊具有重要的参考价值。

在生化检查方面, ALD患者ALP、GGT、TP、TBIL水平均高于乙肝肝硬化患者, 反映了该病的不同阶段均造成肝细胞和胆管细胞的功能受损, AIH可能以肝细胞(ALT、AST和GGT升高)为主, 而PBC则以胆管上皮细胞(ALP和TBIL升高)损伤更重。无论何种原因, 发展至肝硬化时均影响到蛋白合成功能。本研究中AIH组患者AST/ALT<1有43例(63.2%), 这与文献报道不一致<sup>[17]</sup>, 需要进一步探讨。一半以上的ALD患者伴有以DBIL升高为主(DBIL/TBIL>60%)的高胆红素血症, 与乙肝肝硬化组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。PBC为慢性进行性胆汁淤积性疾病, 必然导致胆红素和胆汁酸代谢及排泄异常; AIH患者病理改变以急性肝细胞膜损伤和胆管炎症为主, 虽然尚未引起胞浆内细胞器的损伤, 但已经有肝内胆汁淤积的表现。

$\gamma$ 球蛋白升高和自身抗体阳性是诊断ALD的重要依据<sup>[14,19-22]</sup>。本研究中 $\gamma$ 球蛋白的百分比在3组之间无差异。ALD的自身抗体阳性率仅为67.0%(61/91), AIH和PBC分别为63.2%和78.3%。符合AIH诊断评分系统仅有16例(23.5%), 符合简化标准有20例(29.4%), 与其他报道相似<sup>[1,23-27]</sup>。AIH主要以ANA阳性为主(54.4%), 其次为SMA(25.0%)和AMA(14.7%), 16.2%患者检测到抗-dsDNA, 与李新民等<sup>[17]</sup>、Basir等<sup>[28]</sup>报道相似。结合ALT的

## ■应用要点

自身免疫性肝病疾病进展相对缓慢,临床症状不典型,容易与病毒性肝炎、肝硬化混淆,探讨其临床特点对患者的诊断、治疗及药物研发具有重要的意义。

升高,说明AIH主要是以急性(肝细胞和胆管细胞)炎症损伤为主,但这些抗体的敏感性和特异性均较低。如果能结合其他自身抗体,可能会提高诊断水平,如I型肝肾微粒体抗体(抗-LKM1)、抗可溶性肝抗原抗体/抗肝胰抗体(抗-SLA/LP)以及抗中性粒细胞胞浆抗体(pANCA)等<sup>[26,29,30]</sup>。这些自身抗体是否对诊断ALD更具有特异性,还需在临床和实验室方法等方面更进一步研究。PBC以AMA阳性居多(43.5%),其次为SMA(39.1%)和ANA(30.4%),AMA对诊断PBC较特异,但比文献报道的阳性率低<sup>[20,31]</sup>,原因不清,可能与入选的PBC患者例数较少有关。

如果自身抗体阴性,并排除病毒性肝炎、药物损伤、嗜酒等因素,发现ALT升高3-5倍,白蛋白正常或略微下降;或者胆道酶学改变明显,同时伴有胆红素显著升高、白蛋白降低等肝硬化表现,对诊断这部分患者为AIH或PBC有一定临床意义。

ALD常合并桥本甲状腺炎、关节炎、结肠炎、干燥综合征等疾病<sup>[23,30,32,33]</sup>。本研究AIH患者中有5例(7.4%)合并桥本甲状腺炎,4例(5.9%)重叠PBC,6例(8.8%)合并结缔组织病,发生率虽没有单纯AIH高,但亦具有AIH易伴发肝外自身免疫性疾病的部分特征。PBC患者中,2例(8.7%)合并类风湿性关节炎,1例(4.3%)合并干燥综合征。

总之,对于闭经前后的女性出现不明原因的乏力、纳差和黄疸,结合 $\gamma$ 球蛋白升高、病毒标志物阴性,同时伴有其他免疫性疾病,高度怀疑ALD,自身抗体的出现是本病更好的佐证。单纯细胞酶(AST, ALT)的升高提示AIH,同时伴随胆道酶(ALP, GGT)和/或DBIL升高为主的高胆红素血症,应高度怀疑PBC<sup>[34]</sup>。对转氨酶及免疫学检查轻度异常的病例也不能完全除外本病,应在随访生化及免疫学检查的同时,必要时进行肝脏活检,以便对ALD患者早发现、早干预、早治疗<sup>[3,4,35]</sup>。

## 4 参考文献

- 1 姚光弼. 应重视自身免疫性肝病的研究. 中国实用内科杂志 2006; 26: 1839
- 2 Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66
- 3 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213
- 4 EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267
- 5 Zeniya M, Watanabe F, Morizane T, Shibata M,

- Maeyama S, Kage M, Nakanuma Y, Toda G. Diagnosing clinical subsets of autoimmune liver diseases based on a multivariable model. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1148-1154
- 6 Sulz MC, Gerlach TJ. [Autoimmune hepatitis]. *Ther Umsch* 2011; 68: 189-194
- 7 Mayo MJ. Management of autoimmune hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 224-230
- 8 Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43: S132-S144
- 9 Gupta R, Agarwal SR, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Autoimmune hepatitis in the Indian subcontinent: 7 years experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1144-1148
- 10 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
- 11 Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WH. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. *Ann Clin Res* 1976; 8: 221-227
- 12 Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, González-Peralta RP, Kelly D, Mohan N, Shah U, Murray KF. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 158-164
- 13 Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG, Hoofnagle JH. Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges. *Hepatology* 2000; 31: 1194-1200
- 14 李蕴铄, 魏来, 王文冰, 王培之, 张黎颖, 欧蔚妮, 谢雯, 成军. 自身免疫性肝炎临床、免疫学及病理学特征分析142例. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3534-3538
- 15 孙艳玲, 赵景民, 孟欣, 李文淑. 自身免疫性肝炎与原发性胆汁性肝硬化重叠综合征的临床与病理学研究. 解放军医学杂志 2006; 31: 662-665
- 16 Granito A, Muratori P, Muratori L, Pappas G, Casani F, Worthington J, Guidi M, Ferri S, DE Molo C, Lenzi M, Chapman RW, Bianchi FB. Antinuclear antibodies giving the 'multiple nuclear dots' or the 'rim-like/membranous' patterns: diagnostic accuracy for primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1575-1583
- 17 李新民, 马雄, 邱德凯. 164例自身免疫性肝病临床分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2006; 15: 274-280
- 18 Jalihal A, Telisinghe PU, Chong VH. Profiles of autoimmune hepatitis in Brunei Darussalam. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 602-607
- 19 Sato Y, Harada K, Sudo Y, Watanabe K, Nakahama T, Morimoto H, Nakanuma Y. Autoimmune hepatitis associated with bile duct injury resembling chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Pathol Int* 2002; 52: 478-482
- 20 谭云明, 董叶, 吕娇凤, 刘宁, 李华, 秦和昌, 叶如美. 抗线粒体抗体测定对诊断原发性胆汁性肝硬化的临床意义. 世界华人消化杂志 2005; 13: 924-926
- 21 Bonder A, Retana A, Winston DM, Leung J, Kaplan MM. Prevalence of Primary Biliary Cirrhosis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 Apr 11. [Epub ahead of print]
- 22 Otegbayo JA, Akere A, Ola SO, Soyemi OM, Akan-de KO. Autoimmune liver disease in a Nigerian woman. *Afr Health Sci* 2010; 10: 208-210
- 23 邱德凯, 李新民, 魏钰, 叶丽静, 彭延申, 马雄. 107例自身免疫性肝炎及其重叠综合征患者的临床分析. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 367-371
- 24 Zeng Z, Han YK, Zhang XF, Geng H. [Clinical features of 35 cases of autoimmune hepatitis-primary

- biliary cirrhosis overlap syndrome]. *Zhonghua Gan-zangbing Zazhi* 2005; 13: 3-5
- 25 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176
  - 26 Papamichalis PA, Zachou K, Koukoulis GK, Veloni A, Karacosta EG, Kypri L, Mamaloudis I, Gabeta S, Rigopoulou EI, Lohse AW, Dalekos GN. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *J Autoimmune Dis* 2007; 4: 3
  - 27 Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 May 3. [Epub ahead of print]
  - 28 Basir N, Yew TG, Telisinghe PU, Chong VH. Autoimmune hepatitis in children: a report of two cases. *Singapore Med J* 2011; 52: e27-e30
  - 29 Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 1
  - 30 Arulprakash S, Sasi AD, Bala MR, Pugazhendhi T, Kumar SJ. Overlap syndrome: autoimmune hepatitis with primary biliary cirrhosis. *J Assoc Physicians India* 2010; 58: 455-456
  - 31 Choudhuri G, Somani SK, Baba CS, Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 27
  - 32 Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, Yamasaki S, Nakajima M, Enomoto N, Kobayashi S, Hashimoto H. Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome. *Pathol Int* 2005; 55: 70-76
  - 33 Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 315-330
  - 34 杨永林, 杨建平. 原发性胆汁性肝硬化早期诊断15例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3335-3337
  - 35 Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Efforts for making the diagnosis of acute onset autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011 Mar 30. [Epub ahead of print]

#### ■同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 对临床医师有一定的参考价值, 但创新性一般。

编辑 曹丽鸥 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub><sup>1</sup>, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。