

炎症性肠病肝胆并发症的研究进展

牛国超, 刘蕾, 张晓岚

■背景资料

炎症性肠病(IBD)是一种与感染、免疫异常、遗传及精神等多种因素有关的免疫性疾病。除肠道病变外,还可累及皮肤、关节及肝胆系统。随着临床检查手段的提高及有创检测技术的应用,肝脏并发症的检出率随之增多,逐渐引起国内外临床和基础学者的关注。

牛国超, 刘蕾, 张晓岚, 河北医科大学第二医院消化科 河北省消化病重点实验室 河北省消化病研究所 河北省石家庄市 050000

作者贡献分布: 本文综述由牛国超与刘蕾完成; 由张晓岚审校。
通讯作者: 张晓岚, 主任医师, 教授, 博士生导师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化科, 河北省消化病重点实验室, 河北省消化病研究所。

xiaolanzh@126.com

电话: 0311-66002955

收稿日期: 2011-11-24 修回日期: 2012-01-29

接受日期: 2012-03-10 在线出版日期: 2012-03-18

Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease

Guo-Chao Niu, Lei Liu, Xiao-Lan Zhang

Guo-Chao Niu, Lei Liu, Xiao-Lan Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Xiao-Lan Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. xiaolanzh@126.com

Received: 2011-11-24 Revised: 2012-01-29

Accepted: 2012-03-10 Published online: 2012-03-18

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic idiopathic immune-mediated inflammatory disease of the gastrointestinal tract, including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Extraintestinal manifestations (EIMs) are frequently encountered in IBD patients. Hepatobiliary manifestations are common extraintestinal manifestations of IBD, including primary sclerosing cholangitis (PSC), nonalcoholic fatty liver, cholelithiasis, primary biliary cirrhosis (PBC), small-duct PSC, IgG4-associated cholangitis (IAC), granulomatous hepatitis, amyloidosis, autoimmune hepatitis (AIH), PSC/AIH overlap syndrome, and portal vein thrombosis. In this paper, we describe the progress in understanding the hepatobiliary complications associated with IBD.

Key Words: Hepatobiliary complications; Inflammatory bowel disease; Primary sclerosing cholangitis;

Epidemiology; Clinical feature

Niu GC, Liu L, Zhang XL. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(8): 662-669

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是一种免疫介导的慢性特发性胃肠道炎症性疾病,常伴有肠外表现(extraintestinal manifestations, EIMs),且涉及多个器官。肝胆系统病变是IBD常见的肠外表现,包括原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、非酒精性脂肪肝、胆石症、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、小胆管性PSC、IgG4相关性胆管炎(IgG4-associated cholangitis, IAC)、肉芽肿性肝炎、淀粉样变性、自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、PSC/AIH重叠综合征和门静脉血栓形成等。本综述从IBD相关的肝胆并发症方面简述了该领域的研究进展,以期能为认识IBD相关肝病的发生机制和临床治疗提供新的启示。

关键词: 肝胆并发症; 炎症性肠病; 原发性硬化性胆管炎; 流行病学; 临床特征

牛国超, 刘蕾, 张晓岚. 炎症性肠病肝胆并发症的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(8): 662-669

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/662.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是一种免疫介导的慢性复发性胃肠道炎症性疾病,常伴有多个器官受累的肠外表现(extraintestinal manifestations, EIMs)。有报道显示,IBD的EIMs发生率为21%-47%^[1-4]。其中累及皮肤、眼和关节的EIMs常与IBD疾病活动平行,而肝胆系统病变,主要包括原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing

■同行评议者

杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

cholangitis, PSC)、非酒精性脂肪肝、胆石症和原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)等却与IBD的疾病进程不相一致, 往往独立于肠道炎症发生, 因此, 很难为临床医生所识别. 本综述主要从IBD相关肝胆并发症的流行病学、临床诊断及治疗和预后等方面简述该领域的研究进展, 以期为更好地认识IBD相关肝胆病变并进一步指导临床治疗提供新思路.

1 原发性硬化性胆管炎

PSC是一种病因不明, 以胆管的进行性炎症、纤维化和多发性狭窄为主要病理特征的慢性胆汁淤积性肝病. 大部分PSC患者最终演变成终末期肝病, 约10%-30%的患者还可并发胆管上皮癌^[5,6].

1.1 流行病学 目前, 有关PSC流行病学的报道较少, 主要来自西方国家, 现已公认PSC是IBD最常见的肝胆并发症. PSC好发于30-50岁之间, 特别是有IBD易患因素者, 男女比例为2:1. 与IBD的关系密切是PSC的独特特征, 事实上, 至少有70%的PSC患者同时患有IBD, 尤其是UC, 而仅有2.5%-7.5%的IBD患者发展为PSC^[7]. UC中有2%-7.5%的患者并发PSC, 而CD中则为1.4%-3.4%^[8-10]. PSC可与其他许多疾病共存, 包括腹膜后纤维化、纵膈纤维化、甲状腺炎、关节炎、脉管炎、胰腺炎、迟发性皮肤卟啉病、结节病、乳糜泻、干燥综合征、嗜酸粒细胞增多症、系统性肥大细胞增多症、抗磷脂抗体综合征和系统性硬化病^[11].

1.2 临床特征与诊断 大多数PSC患者在就诊时无症状, 仅在体检时发现血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)升高. 症状发展隐匿, 以乏力、皮肤瘙痒、右上腹痛和体质量减轻等表现最为常见^[12]. 除非在胆道探查后, 否则很少出现发热、寒战等急性胆管炎的表现^[13]. 约有50%的患者可出现异常体征, 最常见的是黄疸和肝、脾肿大^[6]. 晚期患者可并发诸如静脉曲张出血、腹水和肝性脑病等失代偿期肝病的并发症^[12].

PSC的诊断条件如下, 包括: (1)除外硬化性胆管炎的明确病因; (2)临床表现和实验室检查相符合; (3)胆管造影术的典型表现. 而肝脏组织的病理学证据却不是必需的.

肝脏生化学检测指标主要以胆道淤积性损伤为主, 多数患者ALP升高至正常上限的3-4倍, 而转氨酶仅轻、中度升高, 早期患者血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)和总胆固醇(total

cholesterol, TC)水平多在正常范围, 进展期患者两者水平均升高; 血清白蛋白和凝血酶原时间通常正常, 直到病程晚期才出现异常^[5]. 除非为了排除如PBC或AIH等其他疾病, 一般情况下, 血清学指标对PSC的诊断作用不大, 也不是疾病预后的指标. 此外, 在PSC患者血清中可检测到多种自身抗体, 包括抗中性粒细胞胞浆抗体、抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗内皮细胞抗体、抗心磷脂抗体等, 有报道其检出率分别为50%-80%、7%-77%、13%-20%、35%和4%-66%^[12], 但这些自身抗体在PSC或PSC-IBD诊断与鉴别诊断中的价值尚未确定.

内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiography, ERCP)仍是目前诊断PSC的金标准. 典型的胆管造影显示多处不规则的狭窄和扩张, 肝内肝外胆管呈串珠样或枯树枝样表现^[14], 肝内胆管支减少. ERCP诊断PSC的敏感性和特异性都较高. 同时, 核磁共振胆道造影(magnetic resonance cholangiography, MRCP)因具有非侵入性和良好的操作性也越来越多地被用于PSC的诊断. 通常MRCP可特异性地发现胆道节段性纤维化狭窄伴囊状扩张, 但也必须指出, 他可能漏检PSC的早期病变. 一项针对疑有PSC患者进行的456例Meta分析显示, MRCP诊断PSC的敏感性为86%, 特异性达94%^[15]. 此外, PSC患者的胆道造影表现也可见于硬化性胆管炎的继发原因, 如IgG4相关性胆管炎(IgG4-associated cholangitis, IAC)、胆管局部缺血损伤、先前胆道手术、AIDS相关胆道病变、肿瘤转移、肝细胞癌、淀粉样变性或肉瘤样病等浸润病变以及射线或毒素损伤等^[12]. PSC诊断前需排除这些疾病.

PSC的肝组织病理学检查典型表现为洋葱皮样胆管纤维化, 门脉带有淋巴细胞、多形粒细胞浸润, 肉芽肿少见或缺如. 病理学改变可作为诊断依据和确定病变程度的指标, 但因其缺乏特异性和获取率低等因素, 故其诊断价值有限. 肝穿刺活检仅适用于胆道造影正常, 但转氨酶不对称升高的小胆管PSC的确诊和排除重叠综合症时. 一项包括138例PSC患者的回顾性研究结果提示, 当PSC患者经胆道造影检查诊断后, 肝组织活检并不能提供更多的诊断信息^[16]. 故有典型胆道造影病变的患者将不再推荐行肝穿刺活检术^[12]; 但当诊断ERCP可疑时, 可行肝穿刺进一步明确诊断. 此外, 肝活检组织病理学也可作为判定PSC治疗疗效的指标.

■ 研发前沿

IBD的肝胆并发症近年备受关注, IBD肝胆并发症的流行病学、临床表现、诊断及治疗是近年关注的热点, 但是其发病机制仍有待于研究.

■相关报道

Stawarski等报道, 50%的溃疡性结肠炎(UC)患者和80%的克罗恩病(CD)患者至少伴发一种肠外表现. 肝胆并发症检出率增多逐渐受到重视, 其中原发性硬化性胆管炎(PSC)在临床上最常见.

1.3 治疗与预后 在PSC伴或不伴IBD的治疗上, 其治疗策略无明显差别. 药物治疗方面, 目前仍没有任何一种药物可改变PSC的疾病进展或自然病程. 其中, 最常用的药物是熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA), 一项关于UDCA的随机对照试验表明, 13-15 mg/(kg·d)的剂量可使PSC患者的肝酶异常得到改善, 但对其肝脏组织学却并无影响^[17]. 同时, 在一项219例PSC的随机对照临床试验中也发现, 应用较高剂量UDCA 17-23 mg/(kg·d)进行治疗时, 其在死亡率、对肝移植的需求以及胆管上皮癌的预后等方面并没有显著性差异^[18]. 也有研究表明, 更高剂量的UDCA 28-30 mg/(kg·d)可能提高患者的生存率^[19], 但在另一大规模、多中心、随机对照临床试验中, 却因药物不良反应明显增加而早期终止UDCA使用^[20]. 上述研究表明, 尽管UDCA能使PSC患者生化指标得到改善, 但却没有临床疗效.

内镜介入和手术治疗的目的是缓解PSC患者的胆道闭塞情况, 提高生存率. 内镜介入常用的方法包括Oddi括约肌切开、探条或气囊管扩张胆管狭窄处、胆管取石、冲洗或引流和狭窄处放置内支架等^[6]. 当PSC患者出现恶性黄疸、胆管炎或疑似胆管癌时, 需行内镜检查及治疗^[12]. 约20%的患者伴有肝外胆管系统的完全狭窄, 行内镜下单纯球囊扩张术或内支架植入术, 在临床上均能提高患者生存率^[21]. 胆管闭塞, 无论是良性的还是恶性的, 均是外科手术的指征. 手术方法主要包括胆道旁路术(胆肠吻合术)和狭窄胆管切除、肝管空肠吻合术, 但目前仍无证据表明外科手术能改变PSC的自然病程和疾病进展^[6]. 内镜介入和外科手术在一定程度上可缓解胆道梗阻、减轻肝脏损害, 但对于终末期PSC或PSC并发胆管癌的治疗则应首选肝移植, 肝移植是唯一有效的方法. 肝移植对PSC治疗的意义较大, 5年和10年存活率分别为85%^[22]和70%^[23], 但仍有20%-25%的患者在术后5-10 year内复发^[24,25], 因此, 易复发仍是临床PSC治疗中面临的难题之一.

PSC患者预后较差, 10年生存率仅65%^[6]. 此外, PSC与IBD尤其是UC并存更增加了其发展为结直肠癌的风险.

2 脂肪肝

2.1 流行病学与发病机制 CD或UC患者的肝穿活检组织病理学表现主要为脂肪变性, 有报道CD和UC脂肪肝检出率高达13.5%-100.0%^[26],

以非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)较为常见, 并可缓慢进展为晚期肝病^[27]. 其中, NAFLD是最常见的IBD并发肝损害的病因, 因其对损伤较为敏感, 因此, NAFLD发展为急性和慢性肝衰竭的风险性也增加. CD是发展为NAFLD的危险因素, 可进展为NASH. 对匈牙利的IBD患者进行研究发现, 约9.4%的UC患者发生了NASH, 而其在CD中的发生率则为19.3%^[27]; 同时, 另一项调查报告也显示NAFLD在CD和UC的发病率分别是39.5%和35.5%^[28]. UC患者的脂肪变性可能与结肠炎的严重程度有关, 大多数患者表现为肝功能异常. 此外, 也有研究发现, 约10%的重建性结直肠切除术患者的肝功能异常与脂肪变性有关^[29].

目前, IBD并发脂肪肝的发病机制尚不明确. 有研究表明, 营养不良、蛋白丢失和应用类固醇激素治疗可能是其诱发因素^[30,31], 近来也有学者认为IBD肠源性内毒素血症可能是NAFLD的重要发病机制^[32-34].

2.2 临床诊断与治疗 此类脂肪肝患者通常无症状, 或表现为流感样症状, 转氨酶升高, 少数患者体检可发现肝肿大. 因此, 对IBD患者进行肝功能的检测显得尤为重要. 脂肪肝的治疗有利于肠道疾病和肝脏病变的诱导缓解. NASH患者则需阻止肝病进展, 减少或防止肝硬化, 肝癌及其并发症的发生^[35-45]. 治疗方法包括改变生活方式, 控制体质量, 改善胰岛素抵抗、纠正代谢紊乱, 减少附加打击以免加重肝脏损伤, 保肝抗炎药物防治肝炎和纤维化, 积极处理肝硬化的并发症^[46].

3 胆石症

3.1 流行病学与发病机制 早在40年前就公认, 胆石症是IBD常见的并发症. 胆石症尤其常见于CD患者, 其发病率为13%-34%. 有研究表明, UC患者胆石症的发生率高于普通人群, 而意大利的一项对429例CD和205例UC患者进行的11年随访研究发现, 仅CD患者发展为胆结石的风险增加. 也有研究显示, CD患者的胆结石年发病率是1.4%, 而正常人群和UC为0.8%, UC患者与正常人群的胆石症患病率无显著性差异^[47]. 由此可见, 胆石症与CD之间有关, 但其与UC之间是否存在联系仍有争议^[48,49].

IBD并发胆石症的发生机制尚不明确. 通常认为回肠末端病变行回肠切除的患者, 由于胆汁酸吸收减少或丢失过多, 导致胆汁中胆固醇

过饱和而促使胆结石形成,但也有CD患者行回肠切除后,胆汁胆固醇饱和度正常或较低,这表明尚有其他致病因素.对回肠和结肠病变的CD患者研究发现,脂肪餐使胆囊排空障碍,提示胆囊动力减低,促使胆固醇过饱和;IBD患者长期全肠外营养者,胆囊排空能力明显减低^[50];有研究表明住院超过40 d者全肠外营养,胆石症风险增加20倍.综上所述,IBD的病变部位、回肠切除手术、住院时间以及全肠外营养等因素均与胆石症发病相关^[51].

3.2 临床诊断与治疗 典型症状是餐后右上腹痛伴有恶心,有时伴有呕吐.常常出现血清ALP升高.超声检查即可确诊.治疗包括腹腔镜胆囊切除术和体外震波碎石术.

4 原发性胆汁性肝硬化

PBC是一种病因不明的慢性进行性肝胆疾病,他以肝脏内进行性小胆管毁损伴门静脉炎症、慢性胆汁淤积、肝纤维化为特点,最终进展为肝硬化和肝衰竭.

4.1 流行病学 PBC是一种病因不明的慢性肝内胆汁淤积性疾病,其发病率逐年上升.目前认为PBC是一种自身免疫性疾病,其确切病因和发病机制尚不清楚,多见于35-65岁女性,男女发病率之比为1:9.从确立诊断到死亡的平均时间为5-8年.研究表明PBC的发生与自身免疫性疾病和高脂饮食关系密切,与IBD特别是UC有一定联系,伴PBC的UC病情往往较轻,结肠炎也较局限(如仅有直肠炎)^[52,53].

4.2 临床特征与诊断 本病起病隐匿,早期症状轻微.临床症状可表现为乏力、皮肤瘙痒、门静脉高压、骨质疏松、黄疸、脂溶性维生素缺乏、复发性无症状尿路感染等^[54].

PBC患者血清生化检测呈胆汁淤积改变,PBC患者常表现为ALP、 γ 谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ GGT)、TBIL及TC、甘油三酯(triglyceride, TG)水平的升高^[55].患者可出现自身抗体,95%以上患者抗线粒体抗体阳性,滴度>88.1%,为本病特征性改变.确诊有赖于肝穿刺活检,显示有胆管炎、肉芽肿、局灶性汇管区淋巴细胞积聚,汇管区周围胆汁淤积;肝小叶完整,轻度碎屑样坏死.

4.3 治疗 在药物治疗中,免疫抑制剂的效果尚不明确.UDCA被认为是现今治疗PBC最常用的药物^[55],有报道认为UDCA是唯一可以提高PBC存活率的药物,一般治疗剂量为13-15 mg/kg·d,长

期应用可改善各项生化指标,稳定或改善肝脏的炎症,但并不能缓解临床症状.终末期PBC可进行肝移植,肝移植后部分PBC可能复发^[54].

5 其他少见的肝胆病变

5.1 小胆管PSC 小胆管PSC,过去称为胆管周围炎,是一种与IBD相关的肝胆系统紊乱性疾病.与PSC有相同的生化和组织学特征,但胆道造影正常.一项大规模多中心研究表明,先前的小胆管PSC经过长时间随访,约有80%的患者在诊断或随访中伴有IBD发生^[56],其中78%为UC,21%为CD,1%为肠纤维化^[56].但小胆管PSC与CD的关联更密切,伴有ALP增高,而ERCP或MRCP胆道造影正常的IBD患者,在除其他肝胆系统疾病后,需要肝活检才能确诊小胆管PSC.小胆管PSC的临床进展缓慢,一项针对83例小胆管PSC患者的随访研究表明,23%患者发展为典型PSC,平均时间为7.4年(5.1-14年)^[56].目前尚无报道显示单纯小胆管PSC可发展为胆管上皮癌,除非为大胆管PSC^[56].

目前尚无有效的治疗药物,常用的药物是UDCA,但并不能延缓肝移植的时间^[57].小胆管PSC并发IBD并不影响肝脏疾病的预后.一些并发症可能行肝移植后才确诊为小胆管性PSC,而这些疾病在肝移植后可能还会复发.研究表明,小胆管型PSC较大导管型预后好^[48-60].

5.2 PSC/AIH重叠综合征 PSC/AIH重叠综合征是以具有AIH临床、生化、组织学改变和PSC典型胆道造影表现为特征的一种疾病^[5].

PSC/AIH重叠综合征与IBD的关系早有报道,尤其是UC患者更易并发PSC/AIH重叠综合征^[61].由于PSC/AIH重叠综合征诊断和分类困难,关于本病的流行病学报道呈多样化.有报道称,IBD伴发AIH的患者通过肝活检或ERCP证明不伴PSC者可能发展为PSC^[62].研究显示7.6%-53.8%的PSC患者伴有AIH,42%的AIH和UC患者胆道造影异常^[63].PSC/AIH重叠综合症患者以儿童多见,通常被描述为自身免疫性硬化性胆管炎.PSC/AIH重叠综合征的诊断并不完善,诊断标准尚未确立.PSC患者肝穿活检显示明显的界板性肝炎、血清IgG水平升高、出现AIH的自身抗体包括ANA、SMA和肝肾微粒体抗体、转氨酶显著升高或ALP比预期值降低应怀疑本病.相反,AIH患者出现皮肤瘙痒、ALP升高、组织学或胆道造影显示胆管异常时也应怀疑本病^[63].

■创新盘点

本文从IBD相关的肝胆并发症的流行病学、发病机制、临床表现、诊断及治疗等多方面综合展开论述.

■应用要点

本文从IBD相关的肝胆并发症等方面,较全面地概括了该领域研究的现状,为认识IBD相关肝病的发病机制和临床治疗提供参考。

治疗方面,免疫抑制剂对PSC/AIH重叠综合征患者似乎有效。患者对类固醇激素、UDCA、用或不用乙酰唑胺(AZA)/6-巯基嘌呤(6MP)的联合治疗有较轻的反应。研究显示,与单纯PSC患者相比,PSC/AIH重叠综合征患者即使不行肝移植也有更长的生存期,然而较AIH患者生存期短。PSC/AIH重叠综合征患者联合应用UDCA、免疫抑制剂治疗,血清中AST水平明显降低,ALT降低不明显,而GGT和ALP没有变化。典型的PSC患者单独用UDCA治疗,以上的血清指标没有明显改善。PSC/AIH重叠综合征患者比单纯性PSC患者生存期长^[63]。

5.3 IgG4相关性胆管炎 IgG4相关性胆管炎(IgG4-associated cholangitis, IAC)是近年来才被人们认识的一种临床疾病,其特点是血清IgG4水平升高、胆管周围大量IgG4阳性浆细胞浸润以及对激素治疗敏感。

IAC以60-70岁男性好发。70%-80%PSC患者合并IBD,而大约5%IAC患者合并IBD^[64]。IAC症状包括梗阻性黄疸、体质量减轻、腹部不适。HISORT诊断标准包括胆管组织学、胆道系统成像、血清学、其他系统受累和对激素治疗的反应。超过90%患者胆管活检标本IgG4免疫染色阳性(>10 IgG4+cells/hpf)^[65]。IgG4诊断IAC的敏感性达75%,特异性和阳性预测值不确切。最近一项研究显示,9%PSC患者血清IgG4升高(>140 mg/dL)。其他器官受累是诊断IAC的重要线索,包括胰腺、唾液腺、腹膜后器官、淋巴结和肾脏等。2010年AASLD指南建议所有可疑PSC患者检测IgG4以除外IgG4相关的硬化性胆管炎^[4]。对可疑IAC患者给予激素试验性治疗可出现肝酶正常化、胆管狭窄消失或改善。

尽管只有9%的PSC患者血清IgG4水平增高^[65],但与PSC不同的是,IAC似乎有独立的组织学改变和发病机制,而且对类固醇激素治疗反应较好。在99例PSC患者的肝移植标本中,发现有23%的患者伴有IgG4+浆细胞增多^[66],2例并发IBD的同时发现IAC^[67],且这2例患者都并发UC,并对低剂量类固醇激素反应较好。

5.4 门静脉血栓形成 门静脉血栓形成是IBD患者非外科治疗少见的并发症,但其发病率高于普通人群,近期有腹部手术史的患者更常见。门静脉血栓形成是EIMs的一部分,可能与慢性肠道炎症引起的凝血异常有关。IBD患者血小板、凝血因子V和VIII、纤维蛋白原增多和抗凝血酶III减少等因素,都可导致血栓形成。其他危险因素

还包括吸烟、活动性肠道炎症和围手术期的败血症等。研究表明,UC患者行重建性结直肠切除术后可发生门静脉血栓^[68]。同时,有研究对UC患者行回肠肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)后行CT扫描也发现,45%患者出现门静脉血栓。此外,IPAA的血栓形成可能与隐窝炎发生有关,最近研究表明,45%的围手术期门静脉血栓形成患者可能发展为隐窝炎,而15.4%的患者则没有门静脉血栓形成。门静脉血栓形成的临床意义及其与隐窝炎的关系仍需进一步研究。治疗上,除非是上消化道大出血有血流动力学异常改变时,否则肝素或低分子肝素不能作为IBD患者门静脉血栓治疗和预防的禁忌证。

5.5 肝淀粉样变性 淀粉样变性是多种原因所致的以特异性糖蛋白纤维即淀粉样物质在血管壁及器官、组织细胞外沉积为特征的一种进行性疾病。淀粉样物质可沉积于局部或全身,主要累及心、肝、肾、脾、胃肠、肌肉及皮肤等组织。肝淀粉样变性是IBD罕见的并发症,在CD和UC的发病率分别为0.9%和0.07%。长期慢性肠道炎症、淀粉样蛋白沉积在血管和窦状隙导致本病发生。在18例IBD伴有淀粉样变性患者中,3例有肝淀粉样变性,有5例患者在确诊IBD之前已有淀粉样变性,这就对慢性肠道炎症对肝脏或肠道淀粉样变性的影响提出了质疑。

肝淀粉样变性可以出现肝肿大,而一些患者只能在尸检中诊断。大多数患者无症状,需肝脏活检才能诊断。诊断的参考依据是:肝组织切片刚果红染色证实存在淀粉样物质,免疫组织化学等检查证实淀粉样物质系淀粉样轻链成分 κ 或 λ ;血清胆红素高于85 $\mu\text{mol/L}$;显微镜下肝组织内有肝内胆汁淤积的证据;无肝外胆道梗阻的证据;除外多发性骨髓瘤等恶性浆细胞病所伴发的淀粉样变性及其他继发性系统性淀粉样变性^[69]。IBD治疗肠道炎症缓解时可使淀粉沉积减少。

5.6 肉芽肿性肝炎 肝脏肉芽肿可能与IBD有关,见于不足1%的IBD患者,CD患者较UC患者常见。其典型表现为孤立的ALP升高。

6 结论

IBD相关的肝胆并发症比较常见。因此,IBD的诊断、治疗需要内科医生着重于上述肝胆表现。鉴于肝胆病变和IBD可能存在共同的免疫缺陷,而且发病机制、临床表现不典型对原发病的临床经过、治疗方案和预后有明显的影响,故在

IBD患者中重视筛查上述肝胆病变及在PSC、PBS、AIH等肝胆疾病诊断中重视筛查IBD是很有必要的, 从而为IBD的综合治疗提供思路, 使患者的痛苦程度减少到最小。

7 参考文献

- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122
- Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 207-214
- Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 827-836
- Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. [Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 297-300
- Lichtenstein DR. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 495-505
- 韩英, 时永全. 原发性硬化性胆管炎的临床诊治进展. *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 329-331
- Rust C, Brand S. PSC: Protect and serve with colitis: does it help the liver to have severe ulcerative colitis? *Gut* 2011; 60: 1165-1166
- Schrumpf E, Elgjo K, Fausa O, Gjone E, Kolmannskog F, Ritland S. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 689-697
- Shepherd HA, Selby WS, Chapman RW, Nolan D, Barbatis C, McGee JO, Jewell DP. Ulcerative colitis and persistent liver dysfunction. *Q J Med* 1983; 52: 503-513
- Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 604-610
- Saarinen S, Olerup O, Broomé U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3195-3199
- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-678
- Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 2010; 42: 97-114
- Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924-933
- Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010; 256: 387-396
- Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1155-1158
- Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-695
- Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, Bell H, Gangsøy-Kristiansen M, Matre J, Rydning A, Wikman O, Danielsson A, Sandberg-Gertzén H, Ung KA, Eriksson A, Löf L, Prytz H, Marschall HU, Broomé U. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1464-1472
- Cullen SN, Rust C, Fleming K, Edwards C, Beuers U, Chapman RW. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol* 2008; 48: 792-800
- Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, Jorgensen R, Petz J, Keach J, Mooney J, Sargeant C, Braaten J, Bernard T, King D, Miceli E, Schmolli J, Hoskin T, Thapa P, Enders F. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808-814
- Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 308-312
- Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, Gores GJ, Nagorney DM. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 451-458; discussion 458-461
- Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, Poterucha JJ, Rosen CB, Gores GJ, LaRusso NF, Krom RA. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 1121-1127
- Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, Hay JE, Gores GJ, Charlton MR, Ludwig J, Poterucha JJ, Steers JL, Krom RA. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999; 29: 1050-1056
- Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, Kam I. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl* 2008; 14: 181-185
- De Dombal FT, Goldie W, Watts JM, Goligher JC. Hepatic histological changes in ulcerative colitis. A series of 58 consecutive operative liver biopsies. *Scand J Gastroenterol* 1966; 1: 220-227
- Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 124-133
- Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, Todaro I, Greco S, Manzionna G, Bianchi Porro G. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 417-420
- Navaneethan U, Remzi FH, Nutter B, Fazio VW, Shen B. Risk factors for abnormal liver function tests in patients with ileal pouch-anal anastomosis for underlying inflammatory bowel disease. *Am J*

■同行评价

本研究综述了炎症性肠病的肝胆并发症, 收集资料较完整, 对PSC、胆道疾病、AIH等疾病的认识较全面, 对临床有较强的指导意义。

- Gastroenterol* 2009; 104: 2467-2475
- 30 Riegler G, D'Inca R, Sturniolo GC, Corrao G, Del Vecchio Blanco C, Di Leo V, Carratù R, Ingrosso M, Pelli MA, Morini S, Valpiani D, Cantarini D, Usai P, Papi C, Caprilli R. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. Caprilli & Gruppo Italiano Studio Colon-Retto. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 93-98
 - 31 Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1598-1619
 - 32 赵文慧, 韩德五, 苗宇船, 张晓艳, 吕嫻, 李炳蔚, 赵元昌. 肠源性内毒素血症在非酒精性脂肪性肝炎发生发展中的作用. *山西中医学院学报* 2008; 9: 50-52
 - 33 张奕秉, 林志辉. 肠源性内毒素血症与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展. *福建医药杂志* 2010; 32: 90-92
 - 34 Gäbele E, Dostert K, Hofmann C, Wiest R, Schölmerich J, Hellerbrand C, Obermeier F. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH. *J Hepatol* 2011; 55: 1391-1399
 - 35 Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 775-777
 - 36 American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1702-1704
 - 37 Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. Managing nonalcoholic fatty liver disease: recommendations for family physicians. *Can Fam Physician* 2007; 53: 857-863
 - 38 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428
 - 39 Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97: 77C-81C
 - 40 Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306-317
 - 41 Zeng MD, Fan JG, Lu LG, Li YM, Chen CW, Wang BY, Mao YM. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases. *J Dig Dis* 2008; 9: 108-112
 - 42 Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1682-1698
 - 43 Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med* 2009; 41: 265-278
 - 44 范建高. 糖尿病与肝病的关系及其诊治对策. *中华糖尿病杂志* 2009; 1: 244-247
 - 45 Fan JG, Farrell GC. Prevention of hepatocellular carcinoma in nonviral-related liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 712-719
 - 46 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 163-166
 - 47 Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M, Ardizzone S, Porro GB, Sampietro GM, Giorgi R, Moretti R, Gallus S. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007; 45: 1267-1274
 - 48 Lapidus A, Bångstad M, Åström M, Muhrbeck O. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1261-1266
 - 49 Dowling RH, Bell GD, White J. Lithogenic bile in patients with ileal dysfunction. *Gut* 1972; 13: 415-420
 - 50 Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *QJM* 1997; 90: 183-188
 - 51 Damião AO, Sipahi AM, Vezozzo DP, Gonçalves PL, Fukui P, Laudanna AA. Gallbladder hypokinesia in Crohn's disease. *Digestion* 1997; 58: 458-463
 - 52 Koulentaki M, Koutroubakis IE, Petinaki E, Tzardi M, Oekonomaki H, Mouzas I, Kouroumalis EA. Ulcerative colitis associated with primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1953-1956
 - 53 Lever E, Balasubramanian K, Condon S, Wat BY. Primary biliary cirrhosis associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 945-947
 - 54 中华医学会风湿病学分会. 自身免疫性肝病诊断和治疗指南. *中华风湿病学杂志* 2011; 15: 556-558
 - 55 宋书宁, 张福奎, 寇毅. 原发性胆汁性肝硬化52例临床分析. *北京医学* 2008; 30: 549-551
 - 56 Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, Boberg KM, Angulo P. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 975-980
 - 57 Charatcharoenwithaya P, Angulo P, Enders FB, Lindor KD. Impact of inflammatory bowel disease and ursodeoxycholic acid therapy on small-duct primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008; 47: 133-142
 - 58 Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002; 35: 1494-1500
 - 59 Björnsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, Schrupf E, Chapman RW. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002; 51: 731-735
 - 60 Broomé U, Glaumann H, Lindstöm E, Löf L, Almer S, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Lindgren S, Fork FT, Järnerot G, Olsson R. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *J Hepatol* 2002; 36: 586-589
 - 61 Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001; 33: 994-1002
 - 62 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
 - 63 Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 331-337
 - 64 Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmán JA, Smyrk T, Donlinger J, Chari S, Lindor KD. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2070-2075
 - 65 Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*

- 2008; 134: 706-715
- 66 Zhang L, Lewis JT, Abraham SC, Smyrk TC, Leung S, Chari ST, Poterucha JJ, Rosen CB, Lohse CM, Katzmman JA, Wu TT. IgG4+ plasma cell infiltrates in liver explants with primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 88-94
- 67 Dastis SN, Latinne D, Sempoux C, Geubel AP. Ulcerative colitis associated with IgG4 cholangitis: similar features in two HLA identical siblings. *J Hepatol* 2009; 51: 601-605
- 68 Ball CG, MacLean AR, Buie WD, Smith DF, Raber EL. Portal vein thrombi after ileal pouch-anal anastomosis: its incidence and association with pouchitis. *Surg Today* 2007; 37: 552-557
- 69 Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 776-787

编辑 曹丽鸥 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的470位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。