

乳糜泻合并自身免疫性肝病10例临床特征

康改玲, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 侯宇格, 李巧利

背景资料

乳糜泻 (celiac disease, CD) 是一种慢性肠道疾病, 可影响全身多系统器官。隐性肝损伤及自身免疫性肝病 (autoimmune liver disease, AILD) 为 CD 常见的肝损伤类型, CD 合并 AILD 国外相关报道较少, 国内尚无此类文献报道, 了解此类疾病的临床特点对提高诊断率, 及早治疗有重要临床意义。

康改玲, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 侯宇格, 李巧利, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

康改玲, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由徐芸、保洁及康改玲设计; 研究过程由康改玲、刘香漫及侯宇格操作完成; 研究所用试剂与分析工具由徐芸提供; 数据分析由康改玲与李巧利完成; 本论文写作由康改玲完成; 徐芸审核。

通讯作者: 徐芸, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。

xuyun@medmail.com.cn

电话: 0371-66862052

收稿日期: 2017-05-10

修回日期: 2017-06-01

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-28

Clinical features of celiac disease in patients with autoimmune liver disease: Report of 10 cases

Gai-Ling Kang, Yun Xu, Jie Bao, Xiang-Man Liu, Yu-Ge Hou, Qiao-Li Li

Gai-Ling Kang, Yun Xu, Jie Bao, Xiang-Man Liu, Yu-Ge Hou, Qiao-Li Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Yun Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. xuyun@medmail.com.cn

Received: 2017-05-10

Revised: 2017-06-01

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-28

同行评议者

沈美龙, 主任医师, 泰州市人民医院肝病科

Abstract

AIM

To analyze the clinical features and prognosis of celiac disease (CD) in patients with autoimmune liver disease (AILD) to improve the level of diagnosis and therapy of this disorder.

METHODS

Forty-four patients were enrolled at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from 2012 to 2016, including 10 CD patients with AILD and 34 CD patients without AILD. Clinical data and survival were evaluated and compared between the two groups.

RESULTS

Clinical manifestations and baseline biochemical data in the two groups were comparable ($P > 0.05$), including no symptoms, fatigue, anorexia, stomachache, diarrhea, dryness of mouth or eye, albumin, prothrombin activity, K^+ , Na^+ , immunoglobulin M (IgM), γ -globulin, hemoglobin (Hb) and titers of specific antibodies. There were significant differences in the two groups with regard to jaundice, weight loss, glutamic-pyruvic transaminase (ALT), glutamic-oxaloacetic transaminase (AST), γ -glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBil), and immunoglobulin G (IgG) ($P < 0.05$). After treatment, 7 (7/10) cases with CD plus had persistently normalized clinical, biochemical parameters, although 3 (3/10) cases did not respond to the treatment and died. In the CD alone group, 33 (33/34) cases had improvement after treatment, and only one patient died. The prognosis in the two groups

was significantly different ($P = 0.032$).

CONCLUSION

CD in patients with AILD is not rare. Most of these patients have primary biliary cirrhosis (PBC) or autoimmune hepatitis (AIH) + PBC overlap syndrome. The clinical manifestations of CD with AILD are quite atypical and some patients have no gastrointestinal symptoms. Gluten-free diet (GFD) with glucocorticoid, azathioprine or ursodesoxycholic acid is effective. There is diversity in clinical manifestations and IgG level in CD patients with AILD, and the prognosis is much worse in CD patients with AILD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Celiac disease; Autoimmune hepatitis; Primary biliary cirrhosis; Overlap syndrome

Kang GL, Xu Y, Bao J, Liu XM, Hou YG, Li QL. Clinical features of celiac disease in patients with autoimmune liver disease: Report of 10 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1968-1975 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1968.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1968>

摘要

目的

通过分析乳糜泻(celiac disease, CD)合并自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)的临床特点及预后, 提高对CD合并AILD的诊疗水平。

方法

回顾性分析2012-2016年在郑州大学第一附属医院确诊的10例合并AILD的CD患者和34例单纯CD患者的临床资料, 以临床转归为终点事件, 比较2组患者临床资料和预后。

结果

2组无症状、乏力、纳差、腹痛、腹泻、口干和/或眼干差异无统计学意义, 白蛋白、凝血酶原时间活动度、钠离子、钾离子、钙离子及免疫球蛋白M、 γ -球蛋白、血红蛋白和麦胶特异性抗体滴度差异无统计学意义, 黄疸、体质量下降、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素、免疫球蛋白G等差异有统计学意义($P < 0.05$)。合并AILD的患者中7例(7/10)经治疗后临床症状及生化检测恢复正常, 3例(3/10)死亡, 34例CD患者中33例(33/34)好转, 1例(1/34)死亡。2组

预后差异有统计学意义($P = 0.032$)。

结论

CD合并AILD并非少见, 以合并原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)+PBC型重叠综合征居多, 其临床症状不典型, 部分患者无胃肠道症状。严格无麦胶饮食(gluten-free diet, GFD)联合激素和/或硫唑嘌呤、熊去氧胆酸治疗有效; CD合并AILD和CD的临床表现、IgG水平存在差异性, CD合并AILD预后更差。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乳糜泻; 自身免疫性肝炎; 原发性胆汁性肝硬化; 重叠综合征

核心提要: 本文回顾性分析乳糜泻(celiac disease, CD)合并自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)的临床特点, 发现此类疾病并非少见, 以合并原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、重叠综合征(自身免疫性肝炎+PBC)居多, 其临床症状不典型。严格无麦胶饮食联合激素和/或硫唑嘌呤、熊去氧胆酸治疗有效, CD合并AILD是CD预后的独立风险因素。

康改玲, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 侯宇格, 李巧利. 乳糜泻合并自身免疫性肝病10例临床特征. *世界华人消化杂志* 2017; 25(21): 1968-1975 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1968.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1968>

0 引言

乳糜泻(celiac disease, CD)又称麦胶性肠病、非热带口炎性腹泻、口炎性腹泻等, 是一种由于摄入麦胶蛋白引起的免疫介导的慢性小肠疾病, 儿童和成人均有遗传易感性^[1]。有文献报道^[2-4], CD可合并自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)。国内外关于合并AILD的CD病例报道较少, 以下回顾性分析10例, 以增强对该病的认识, 提高该病的诊断及治疗水平。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-2016年在郑州大学第一附属医院消化内科住院的合并AILD的CD患者10例为实验组, 其中男2例(2/10), 女8例(8/10), 年龄为38.9岁 \pm 21.1岁。CD患者34例为对照组。其中男例(15/34), 女例(19/34), 年龄为46.3岁

■ 研究前沿

国外对于CD相关性肝损伤多集中于流行病学调查及特异性抗体的应用价值探讨方面, 且多集中于儿童, 对于成人CD及各类合并症的临床特点及治疗、预后等报道较少。

■ 相关报道

Di Biase等进行一项长达10年的单中心研究发现140/350 CD儿童转氨酶升高,其中133例为隐源性肝损伤,7例为自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH),无麦胶饮食后隐源性肝损伤肝功能恢复正常,合并AIH的CD患者需应用免疫抑制剂且缓解更持久。

±18.1岁。2组患者性别差异无统计学意义($\chi^2 = 1.015, P = 0.314$),年龄差异无统计学意义($t = 1.097, P = 0.279$)。AIH诊断标准符合2015年欧洲肝病研究学会临床实践指南^[5]、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)诊断标准符合2009年美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)实践指南^[6]。CD诊断标准符合2013年世界胃肠病学组织(World Gastroenterology Organization, WGO)全球指南^[1],排除标准:所有入选对象排除合并病毒性肝炎、酒精性肝病、脂肪肝、药物性肝炎、遗传代谢疾病等引起的肝功能异常。

1.2 方法

1.2.1 生化学指标与特异性抗体检测:晨起空腹抽取患者2 mL静脉血放入肝素锂管中应用标准试剂进行检测。生化学指标使用全自动生化分析仪完成。麦胶特异性抗体如抗麦胶蛋白抗体(antigliadin antibody, AGA)、抗组织转谷氨酰胺酶抗体(anti-tissue transglutaminase antibody, tTGA)、抗脱氨基麦胶蛋白(deamidated gliadin peptides, DGP)(分为IgA、IgG型)抗体测定采用ELISA法。试剂盒由ORGENTEC公司提供。自免肝9项检测:抗体滴度 $\geq 1:100$ 为阳性,采用间接免疫荧光法;可疑PBC患者进一步检测抗线粒体抗-M2(anti-mitochondrial antibody-M2, AMA-M2)、抗SP100抗体、人抗核膜糖蛋白210抗体,采用免疫印迹法。检测试剂来自于德国欧蒙(杭州)医学诊断有限公司。具体实验和操作由郑州大学第一附属医院检验科完成。

1.2.2 组织学检查:治疗前及随访过程中10例实验组患者均行胃镜活检十二指肠组织6块(球部2块、降段4块),并行彩色多普勒超声引导下肝脏穿刺活检术,穿刺取得2条长约1.5-2.0 cm肝脏组织。病理组织经40 g/L中性甲醛溶液固定,石蜡包埋(3-4 μm 厚度为标准),连续切片后常规HE染色及免疫组织化学染色,肝脏组织加做MASSON、网染。十二指肠组织病理采用Marsh分期^[1],肝组织病理采用慢性肝炎炎症活动度和纤维化程度进行分级、分期^[7]。由至少2名资深病理学家进行阅片。

1.2.3 治疗过程:所有研究对象均给予严格无麦胶饮食(gluten-free diet, GFD)及避免不耐受食物,并根据病情补充微量元素、营养对症支持

等治疗。根据AASLD指南推荐意见,合并自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)成人给予甲泼尼龙40 mg/d,儿童给予甲泼尼龙30 mg/d,静脉滴注,1 wk后改口服并且减量,每周递减5 mg,减至5-10 mg/d维持。必要时“甲泼尼龙+硫唑嘌呤(50 mg/d)”联合方案治疗;合并PBC给予熊去氧胆酸[13-15 mg/(kg·d)]方案治疗;合并重叠综合征(AIH+PBC)给予上述2种治疗方案联合应用,观察治疗效果。

1.2.4 预后判定:CD预后判定参见WGO全球指南^[1],好转:严格GFD后至少2 wk临床症状改善、CD特异性抗体滴度下降和/或组织学改善。AILD预后判定, AIH: 完全获得生化缓解:血清转氨酶、IgG和/或 γ -球蛋白水平均恢复正常,应答不完全:经2-3年治疗后,临床表现、实验室指标和肝组织学等改善但未完全恢复正常^[8]。PBC: 早期患者(病理学分期为I-II期)使用巴黎II标准评估生物化学应答^[9]:熊去氧胆酸治疗1年后碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, AST) $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(upper limits of normal, ULN),总胆红素(total bilirubin, TBil)正常。中晚期患者(病理学分期为III-IV期)使用巴黎I标准评估生物化学应答^[10]:熊去氧胆酸治疗1年后ALP $\leq 3 \times$ ULN, AST $\leq 2 \times$ ULN, ULN ≤ 1 mg/dl。合并AILD的CD患者预后判定:同时满足CD好转标准和/或AILD生化缓解标准。治疗失败指临床症状、生化指标及肝组织学病变或肠黏膜组织学病变进行性恶化。

统计学处理 使用SPSS21.0软件进行统计分析。计量资料正态分布者采用mean \pm SD表示,用两独立样本的 t 检验比较2组变量的差异,非正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,用Mann-Whitney U 检验比较2组变量的差异;计数资料采用例数和百分比表示,使用 χ^2 检验和Fisher精确概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,均取双侧检验。

2 结果

2.1 临床症状比较 2组间在无症状、乏力、纳差、腹痛、腹泻、口干和/或眼干等临床症状方面差异无统计学意义,黄疸、体质量下降等差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 实验室检查资料比较 2组白蛋白、凝血酶

表 1 合并AILD的CD和CD患者炎症指标及Hb资料比较 (g/L)

分组	IgG		IgM		γ球蛋白		Hb
	n	结果	n	结果	n	结果	
实验组	6	15.22(12.76, 18.13)	8	2.21(2.21, 5.25)	5	19.47 ± 7.56	117.40 ± 20.67
对照组	19	10.03(9.11, 12.92)	19	0.92(0.92, 1.51)	7	13.69 ± 3.96	109.94 ± 27.07
P值		0.022		0.124		0.113	0.428

AILD: 自身免疫性肝病; CD: 乳糜泻; Hb: 血红蛋白; IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M.

表 2 CD合并AILD患者自免肝抗体滴度

例号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AILD	AIH	AIH	PBC	PBC	PBC	PBC	AIH+PBC	AIH+PBC	AIH+PBC	AIH+PBC
ANA	1 : 320	1 : 100	1 : 320	1 : 3200	1 : 100	1 : 320	1 : 320	1 : 100	1 : 1000	1 : 320
ASMA	-	1 : 320	-	-	-	-	-	-	-	1 : 320
AMA	-	-	1 : 3200	1 : 3200	-	-	1 : 1000	1 : 3200	1 : 1000	-
AMA-M2	-	-	++	++	-	-	±	+++	+++	-
LKM	1 : 320	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SLA/LP	-	-	-	-	-	-	+++	+++	-	-

-: 阴性. AILD: 自身免疫性肝病; CD: 乳糜泻; AIH: 自身免疫性肝炎; PBC: 原发性胆汁性肝硬化; ANA: 抗核抗体; ASMA: 抗平滑肌抗体; AMA: 抗线粒体抗体; AMA-M2: 抗线粒体抗体M2亚型; LKM: 抗肝肾微粒体抗体; SLA/LP: 抗可溶性肝抗原/肝胰抗体.

原时间活动度、血清钠、钾、钙离子等生化资料比较差异均无统计学意义, 谷丙转氨酶 (glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、AST、谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)、ALP、TBil比较差异有统计学意义($P<0.05$), 炎症指标、Hb结果如表1, 2组间麦胶特异性抗体如AGA、tTGA、DGP-IgA、DGP-IgG比较差异无统计学意义. 对实验组10例患者进行编号, 自免肝抗体滴度如表2, 其中1号和8号HLA-DQ2阳性, 4号和10号HLA-DQ8阳性, 5号、9号HLA-DQ2和HLA-DQ8均阴性, 余患者未检测该基因. 9号DR4阳性, 1号、7号、10号DR3、DR4均阴性, 余患者未检测该基因.

2.3 组织学改变 肝脏组织病理: 合并AIH患者可见典型AIH表现, 如界面性肝炎、浆细胞浸润、肝细胞玫瑰花结改变等(图1), 合并PBC患者可见胆管性界面炎、胆管性增生等(图2), 合并AIH+PBC患者可见淋巴细胞界面炎及胆管性界面炎、纤维间隔形成等(图3). 合并3种不同类型AILD患者的内镜下表现和肠道活检病理符合CD变化, 无其他特异性病理变化(图1-3).

2.4 2组并发症比较 10例实验组患者7例发生多种食物过敏, 3例(3/10)发生重度骨质疏松, 1例

(1/10)发生骨量减少, 2例(2/10)发生消化道出血, 1例(1/10)发生干燥综合征. 34例CD患者17例发生多种食物过敏, 5例(5/34)发生重度骨质疏松, 1例发生骨量减少, 4例发生隐匿性肝功能异常, 4例发生精神障碍(1例焦虑-抑郁症, 3例抑郁症), 1例(1/34)发生桥本甲状腺炎.

2.5 预后分析 10例合并AILD的CD患者7例经治疗后ALT、AST、GGT、ALP、γ-球蛋白、IgG水平、麦胶特异性抗体滴度均较基线值下降, 电解质紊乱及贫血得以纠正, 腹泻、腹痛、乏力等症状好转, 其中2例就诊时已为肝硬化代偿期, 治疗半年后临床症状、血清学及病理学组织均改善. 另外3例为失代偿期肝硬化, 1例死于消化道出血, 2例死于肝衰竭(因严重并发症停止应用激素及免疫抑制剂). 34例CD患者经治疗后33例贫血及电解质紊乱得以纠正, 腹泻、腹痛等症状缓解, 抗体滴度降低, 半年内体质量增加4-7 kg, 其中4例合并肝功能异常患者经严格GFD及对症支持治疗后肝功能恢复正常. 1例治疗失败, 死于重度营养不良. Fisher精确概率法比较2组预后差异有统计学意义($P=0.032$), 以年龄(<18 岁, ≥ 18 岁)、性别(男、女)、是否合并AILD等指标进行logistic

■创新盘点

本课题对CD合并AILD的临床表现、特异性抗体、炎症指标、肝脏及胃镜下组织学、治疗、预后影响因素等进行研究, 内容全面, 立题新颖.

应用要点

CD合并AILD并非少见, 且多数患者隐匿起病, 本课题通过分析10例此类疾病的临床特点、治疗及预后, 提供了大量有价值的信息, 以提高大家对此类疾病的重视并为临床诊治提供帮助。

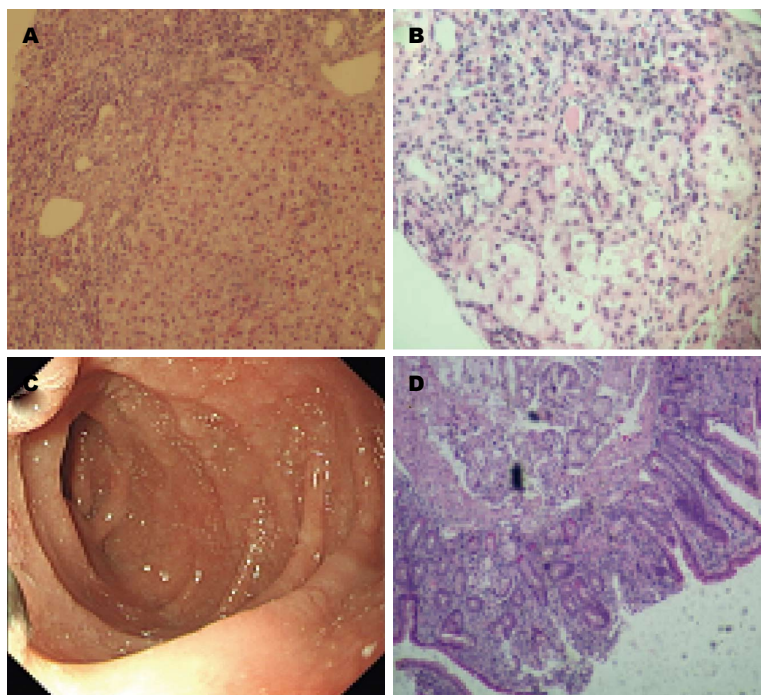


图1 CD合并AIH肝脏组织学、十二指肠肠球部内镜下及组织学表现. A: 示肝细胞坏死伴淋巴细胞浸润并位于肝小叶实质与间质交界处, 形成淋巴细胞性界面炎(HE, $\times 100$); B: 示肝组织多小叶坏死, 残留肝细胞呈花结状(G3S2). C: 示胃镜下十二指肠降部黏膜皱襞不平整, 黏膜呈颗粒样改变(HE, $\times 200$); D: 示十二指肠降段黏膜上皮内淋巴细胞数目 $>25/100$ 上皮细胞, 绒毛轻度萎缩(Marsh III)(HE, $\times 100$). CD: 乳糜泻; AIH: 自身免疫性肝炎。

回归分析, 结果提示是否合并AILD(Wald = 5.248, OR = 17.00, 95%CI: 1.506-191.922)是CD预后的危险因素。

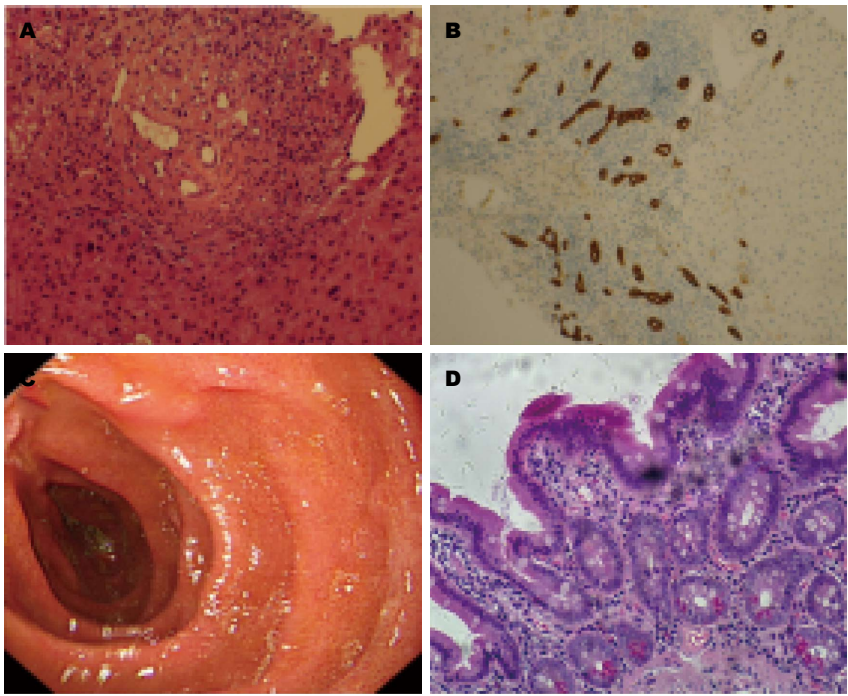
3 讨论

尽管国外已有文献报道CD相关性肝损伤, 但对CD合并AILD疾病的临床特点及预后分析报道却较少. Castillo等^[11]发现40%CD患者可发生肝功能异常, 与CD密切相关的肝损伤主要包括AILD和隐源性肝损伤(包括轻型和重型), 目前尚未明确这两种肝损伤是完全不同的两种疾病, 还是因遗传易感性和/或麦胶蛋白暴露的耐受性差异导致的同一疾病的不同发展阶段, 通过严格GFD可鉴别AILD与隐源性肝损伤^[12]。

AILD主要类型有AIH、PBC、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)及重叠综合征(即兼有AIH、PBC、PSC三种疾病中两种或以上疾病特点的一组疾病)。研究期间尚未发现CD合并PSC, 故仅纳入AIH、PBC及重叠综合征(AIH+PBC)进行分析。我国CD或AILD报告的病例较少, 且缺乏相关的流行病学资料。国内外学者对CD有病例报道^[13], 而CD合并AILD国内尚无病例报道, 通过收集郑州大学第一附属医院CD患

者的临床资料, 我们发现6例实验组患者首先确诊为AILD, 经过4 mo-3年随访后并发CD, 另外4例实验组患者同时首次被确诊为CD合并AILD。尚未发现随访CD过程中并发AILD, CD合并AIH(2/10)的发生率较重叠综合征(AIH+PBC)(4/10)及PBC(4/10)低, 与国外相关文献报道不符, 可能与例数较少有关^[14]。

CD发生肝损伤的机制尚不明确, 但根据文献报道^[15,16], CD合并AILD的机制可能有: (1)CD和AIH有相似的HLA-II编码基因; (2)由于肠道渗透性增加, 食物性或细菌性抗原通过门脉循环运输至肝脏, 与tTGA之间的交叉结合激活免疫分子; (3)细菌性抗原和丙酮酸脱氢酶单位E2(可被AMA识别)之间的分子模拟机制; (4)肠道T淋巴细胞归巢异常诱发免疫性肝损伤; (5)肝脏或肠外组织中的抗体修饰其他外源性或自身抗原, 并产生不同的肝抗原, 损伤肝脏。该研究中AGA阳性率明显高于tTGA, 与国外研究不同, 不排除CD合并AIH、PBC后影响血清学抗体滴度、样本量少、种族差异及地域差异分布等。实验组IgG水平较对照组高, 可能由于体内免疫功能紊乱, 产生了大量抗体, 有研究表明免疫球蛋白含量的波动, 与疾病的活动及稳定呈一定的相关性, 故可动态



■名词解释

自身免疫性肝病(AILD): 一组以肝脏病理损害和肝功能异常为重要表现的非传染性肝病, 发病机制可能与自身免疫相关。主要包括AIH、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis,PBC)及原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC), 同时具有PBC、PSC和AIH两种或两种以上疾病特征, 称为重叠综合征, 以AIH+PBC型最为常见。

图 2 CD合并PBC肝脏组织学、十二指肠肠球部内镜下及组织学表现. A: 肝组织门管区炎症明显并含有增生的胆管, 形成胆管性界面炎(HE, $\times 100$); B: 汇管区胆管上皮增生呈复层或形成实心的细胞条索, 胆管上皮CK19阳性(G1S2)(SP, $\times 200$); C: 胃镜下十二指肠降段黏膜稍粗糙; D: 十二指肠降段黏膜慢性炎, 绒毛轻度萎缩伴腺窝上皮增生(Marsh III)(HE, $\times 100$). CD: 乳糜泻; PBC: 原发性胆汁性肝硬化。

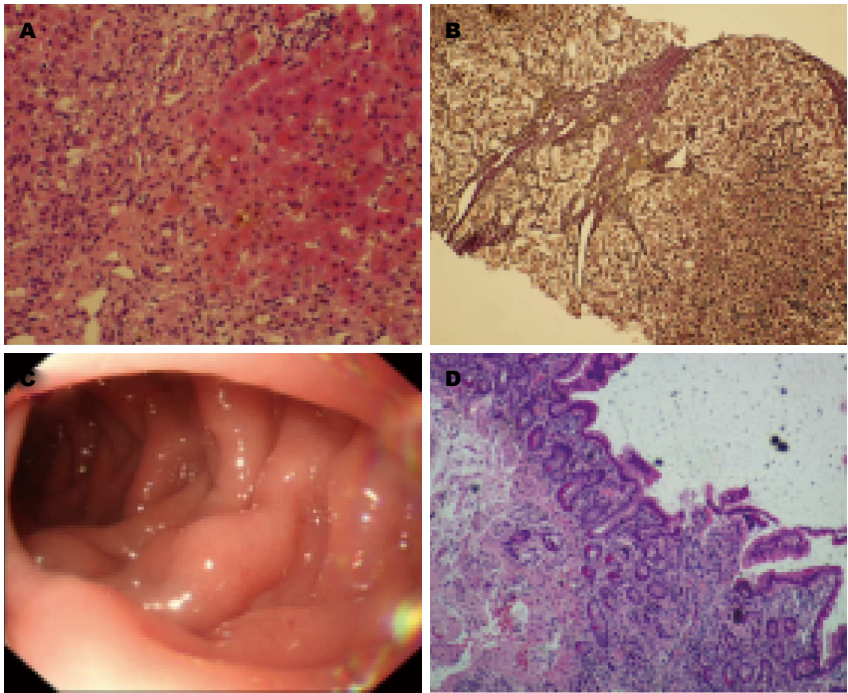


图 3 CD合并重叠综合征(AIH+PBC)肝脏组织学、十二指肠内镜下及组织学表现. A: 肝组织内见点灶状坏死, 汇管区纤维组织及小胆管增生伴较多淋巴细胞为主的慢性炎细胞浸润(HE, $\times 100$); B: 纤维间隔形成, 肝小叶结构紊乱(银染色, $\times 200$); C: 胃镜下十二指肠降段黏膜正常; D: 十二指肠降段黏膜重度慢性炎, 绒毛萎缩、变平、变短, 黏膜固有层内较多淋巴、浆细胞及少量嗜酸粒细胞浸润(Marsh III)(HE, $\times 100$). AILD: 自身免疫性肝病; CD: 乳糜泻; AIH: 自身免疫性肝炎; PBC: 原发性胆汁性肝硬化。

观察血清中IgG的变化, 帮助分析疾病的进展情况. 6例合并AIH患者(包括AIH+PBC型重叠

综合征)中2例SLA/LP抗体高滴度阳性, 其中1例进展至肝硬化期, 由于样本量少, 尚未明

■ 同行评价

本文通过分析CD合并AILD的临床特点及预后, 从生化学指标与特异性抗体检测, 组织学检查, 并发症和预后方面分析比较。文章视角独特, 选题较好, 具有较高学术水准, 撰写严谨。

确该抗体滴度与疾病进展的相关性。8例合并PBC患者(包括AIH+PBC型重叠综合征)中5例(5/8)AMA-M2高滴度阳性, 其中3例已进展至肝硬化期, 可能提示在CD合并PBC患者中, 抗M2抗体水平与肝功能不全程度密切相关。对于CD合并AILD中自免肝抗体滴度的临床意义尚需进一步扩大样本量进行研究。此外, 7例实验组患者并发多种食物过敏, 不排除与食物抗原作用于肝脏相关, 对于合并多种食物不耐受的CD患者可能更容易并发AILD, 故对于此类患者有必要筛查AILD。

CD可发生于各个年龄阶段, 尤其是儿童和>20岁的患者^[17]。AIH在各年龄阶段均可发生, 而PBC一般不出现在儿童, 我们所分析的患者发病年龄与之相符合。CD患者常见症状有腹泻、脂肪泻、缺铁性贫血、体质量减少、乏力等。但发现合并AILD患者除上述症状外尚可出现黄疸, 主要集中于PBC患者, 而且体质量减轻程度较单纯CD患者较低, 这可能与CD发病隐匿, 长期慢性腹泻有关, 而合并肝损伤后更容易被患者所重视, 及时就诊。研究中发现2例合并AIH+PBC型重叠综合征的CD患者无明显临床症状、1例合并PBC的CD患者无典型的CD症状, 而表现顽固性低钾血症及极度乏力。过去有报道认为CD合并AIH或PBC可无典型的CD症状。我们的研究支持对肝酶异常而无明显胃肠道症状的CD患者筛查AILD。

研究发现4例患者肝组织学无特异性, GFD后肝功能恢复正常, 最终诊断为隐源性肝损伤, 过去有文献^[18]认为脂肪变性与CD相关的肝损伤有关, 但是通过分析本研究中4例隐源性肝损伤及10例AILD的组织学特点, 我们的研究并不支持这一观点。实验组以及隐源性肝损伤患者的肝组织学改变未提供CD合并AILD的发病机制的线索。

有研究^[19]表明部分CD相关性肝损伤经严格GFD治疗后可恢复肝功能, 但是并非所有CD相关性肝损伤均可获得完全缓解。近年来国外文献报道^[20], CD合并AIH停止激素及免疫抑制剂治疗后较单纯AIH可获得更明显的持续缓解, 说明GFD在合并AIH治疗过程中有一定的作用, 由于患者就诊后多已启动肝病相关的药物治疗方案, 故无法论证GFD在此类肝病发生发展过程中的作用。但根据本研究可初步了解到对于CD合并AILD患者, 两种疾病的联合

治疗方案可改善患者临床、生化、肝脏及胃肠道病理损伤。

本研究2组患者存在年龄基线不等, 由于例数较少, 纳入年龄、性别、是否合并AILD等指标进行Logistic回归多因素分析, 结果提示是否合并AILD是CD预后的独立危险因素。部分AILD已进展至肝硬化期, 可发生严重相关并发症, 影响疾病预后。由于样本量少, 本研究未对比分析AILD与AILD合并CD患者的临床特点, 因此下一步研究会继续扩大样本量和与AILD对比分析, 重点探索CD合并AILD时肝损伤临床特点。

总之, CD合并AILD并非少见, 且以合并PBC患者居多, 临床症状不典型, 多数患者隐匿起病, 因此临床医生应对相关患者进行筛查, 一旦发现疑似病症, 应行相关血清学检查, 必要时行内镜活检、肝脏穿刺活检等检查明确诊断, 从而减少严重的不良后果。

4 参考文献

- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 121-126 [PMID: 23314668 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83]
- Singh P, Agnihotri A, Jindal G, Sharma PK, Sharma M, Das P, Gupta D, Makharia GK. Celiac disease and chronic liver disease: is there a relationship? *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 404-408 [PMID: 23918040 DOI: 10.1007/s12664-013-0352-z]
- Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 401-405 [PMID: 15709990 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02328.x]
- Di Biase AR, Colecchia A, Scafoli E, Berri R, Viola L, Vestito A, Balli F, Festi D. Autoimmune liver diseases in a paediatric population with coeliac disease - a 10-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 253-260 [PMID: 19878151 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04186.x]
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004 [PMID: 26341719 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030]
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 6: 324-329

- 8 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213 [PMID: 20513004 DOI: 10.1002/hep.23584]
- 9 Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 871-877 [PMID: 18752324 DOI: 10.1002/hep.22428]
- 10 Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011; 55: 1361-1367 [PMID: 21703194 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.031]
- 11 Castillo NE, Varga RR, Theethira TG, Rubio-Tapia A, Murray JA, Villafuerte J, Bonder A, Mukherjee R, Hansen J, Dennis M, Kelly CP, Leffler DA. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1216-1222 [PMID: 26150087 DOI: 10.1038/ajg.2015.192]
- 12 Zali MR, Rostami Nejad M, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. *Hepat Mon* 2011; 11: 333-341 [PMID: 22087157]
- 13 刁茂平, 保洁, 徐芸等. 麦胶相关疾病临床分析. *中华内科杂志* 2014; 53: 884-889
- 14 Mirzaaagha F, Azali SH, Islami F et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 620-623 [PMID: 20236872 DOI: 10.1016/j.dld.2010.02.006]
- 15 Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 112-119 [PMID: 26711682 DOI: 10.1016/j.dld.2015.11.013]
- 16 Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 127589 [PMID: 23984314 DOI: 10.1155/2013/127589]
- 17 Tortora R, Zingone F, Rispo A, Bucci C, Capone P, Imperatore N, Caporaso N, D'Agosto D, Ciacci C. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1179-1183 [PMID: 27243273 DOI: 10.1080/00365521.2016.1186222]
- 18 Mounajjed T, Oxentenko A, Shmidt E, Smyrk T. The liver in celiac disease: clinical manifestations, histologic features, and response to gluten-free diet in 30 patients. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 128-137 [PMID: 21685040 DOI: 10.1309/AJCPDOMY5RI5TPMN]
- 19 Nastasio S, Sciveres M, Riva S, Filippeschi IP, Vajro P, Maggiore G. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 671-674 [PMID: 23403438 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828b1dfa]
- 20 Capron JP, Sevenet F, Quénum C, Doutrelot C, Capron-Chivrac D, Delamarre J. Massive hepatic steatosis disclosing adult celiac disease. Study of a case and review of the literature. *Gastroenterol Clin Biol* 1983; 7: 256-260 [PMID: 6852413]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

