

自身免疫性肝炎 – 原发性胆汁性肝硬化重叠综合征 36 例临床与病理分析

陈学平¹⁾, 金枝²⁾, 罗志刚¹⁾, 曹丽玲¹⁾, 杨姝¹⁾, 张琳英¹⁾, 杨晋辉³⁾, 唐映梅³⁾

(1) 昆明市第一人民医院消化内科, 云南昆明 650011; 2) 丽江市永胜县中医院内科, 云南丽江 674200; 3) 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 分析自身免疫性肝炎 – 原发性胆汁性肝硬化重叠综合征 (AIH-PBC) 患者临床、血清学及病理特点, 指导诊断和治疗. **方法** 对 36 例 AIH-PBC 患者的临床特征、生化、免疫学和病理资料进行分析. **结果** AIH-PBC 患者多见于中老年女性, 常见症状为乏力、皮肤瘙痒和黄疸, 肝功能出现谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、谷氨酰胺转氨酶 (GGT)、碱性磷酸酶 (ALP) 不同程度升高, 部分患者出现总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、血清 IgG 和 IgM 升高, 伴随自身抗体阳性. 肝脏组织病理学显示: AIH-PBC 患者可见肝小叶界面炎, 汇管区淋巴细胞浸润, 伴随不同程度小胆管病变, 胆管肉芽肿性炎. **结论** AIH-PBC 患者以中老年女性多见, 具有 AIH 和 PBC 两者的临床表现和生化特征, 病理学上同时存在肝小叶炎症和小胆管损害.

[关键词] 自身免疫性肝炎; 原发性胆汁性肝硬化; 重叠综合征; 肝脏病理学

[中图分类号] R575.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 05 - 0108 - 03

Clinical and Pathological Characterization of Autoimmune Hepatitis-Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome: 36 Cases Analysis

CHEN Xue - ping¹⁾, JIN Zhi²⁾, LUO Zhi - gang¹⁾, CAO Li - ling¹⁾, YANG Shu¹⁾, ZHANG Lin - ying¹⁾,
YANG Jin - hui³⁾, TANG Ying - mei³⁾

(1) Dept. of Gastroenterology, The First People's Hospital of Kunming City, Kunming Yunnan 650011; 2) Dept. of Internal Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yongsheng County, Lijiang Yunnan 674200; 3) Dept. of Hepatopancreatobiliary, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** The purpose of this study was to analyze the clinical, serology, and histopathological characteristics in patients with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis (AIH-PBC) overlap syndrome, in order to facilitate cognition and therapy of the disease. **Methods** Clinical data, biochemistry, immunology and pathological findings of 36 patients were reviewed. **Results** AIH-PBC was mostly found in middle to old aged women. Fatigue, pruritus and jaundice were the common symptoms, the patients, serum ALT, AST, GGT and ALP levels were elevated in patients with AIH-PBC overlap syndrome, and total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), serum IgG and IgM were elevated in some patients accompanied with positive of autoantibody. Liver biopsies in these patients revealed a hepatic lobule interface inflammation, lymphocytes infiltration in portal area accompanied by bile duct granulomatous inflammation and different bile duct lesions. **Conclusion** AIH-PBC is more common in middle to old aged women. It has the characteristics of both PBC and AIH in clinical and biochemistry, and both a hepatic lobule inflammation and bile duct lesions were revealed by liver biopsy.

[Key words] Autoimmune hepatitis; Primary biliary cirrhosis; Overlap syndrome; Liver pathology

[基金项目] 云南省卫生科技计划基金资助项目 (2012WS0102)

[作者简介] 陈学平 (1975~), 男, 云南永胜县人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事胃肠肝胆胰疾病基础与临床研究
工作.

自身免疫性肝病 (autoimmune liver disease, AILD) 主要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) 和原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC), 如果患者同时或病程的不同阶段存在 AILD 3 种疾病中的 2 种或以上特征性改变则称为重叠综合征 (overlap syndrome, OS). 近年来国内对自身免疫性肝病已经有足够的重视, 报道也逐年增多, 但对于 OS 目前临床上研究不多. 现对 36 例确诊的 AIH-PBC 重叠综合征患者的临床和病理特征进行回顾分析, 指导临床诊断和治疗.

1 资料与方法

1.1 研究对象

2006 年 8 月至 2013 年 5 月在昆明市第一人民医院消化内科和昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科确诊的 AIH-PBC 重叠综合征患者 36 例. 所有患者诊断符合 Chazouill è rse 等提出的诊断标准^[1], 并除外其它肝脏疾病.

1.2 研究观察指标

包括一般资料和临床表现; 血清生化指标包括谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、谷氨酰胺转氨酶 (GGT)、白蛋白 (ALB)、球蛋白 (GLP)、总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL), 总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG); 免疫学和自身抗体包括免疫球蛋白 (IgM、IgG)、抗核抗体 (ANA)、抗平滑肌抗体 (SMA)、肝肾微粒体型抗体 (LKM-1); 抗线粒体抗体 M2 (AMAM2); GP210 抗体、SP100 抗体. 所有病例均在超声引导下肝活检, 由昆明医科大学病理教研室资深专家统一阅片.

1.3 统计学处理

计数资料用例数百分数表示, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示. 用 SPSS 软件进行统计分析.

2 结果

2.1 一般资料

本组 36 例患者中男 6 例 (17%), 女 30 例 (83%), 年龄 29 ~ 69 岁 (中位数 57.5), 发病至确诊时间为 3 ~ 84 个月 (中位数 18.3).

2.2 临床表现

纳差 25 例, 皮肤瘙痒 18 例, 发生率 50%, 95%CI 为 32.92% ~ 67.08%. 乏力 17 例, 黄疸 16

例, 发生率 44.44%, 95%CI 为 27.94% ~ 61.90%. 腹痛 6 例, 肝大 13 例, 脾大 9 例, 上消化道出血 5 例, 双下肢水肿 21 例, 腹腔积液 15 例.

2.3 实验室检查

纳入研究的 AIH-PBC 重叠综合征患者均有 ALT、AST 不同程度升高 [(ALT 230.2 ± 48.3) IU/L、(AST 212.1 ± 45.5 IU/L)], 同时伴有血清 ALP 和 / 或 GGT 升高 [(ALP 573.4 ± 345.4) U/L、(GGT 456.6 ± 298.6) U/L]. 22 例 ALT、AST 水平升高达正常值限 5 倍以上, 25 例患者 ALP 和 GGT 达 2 倍以上. 28 例伴有血清胆红素升高, 以直接胆红素升高为主. 可见白蛋白下降和球蛋白升高 [(ALB 28.3 ± 7.2) g/L、(GLB 26.5 ± 5.3) g/L]. 大部分患者 IgG 和 / 或 IgM 明升高 [(IgG 24.5 ± 8.8) g/L、(IgM 5.9 ± 3.5) g/L], 多见血脂 TC 和 TG 的升高 [(TC 7.58 ± 3.90) mmol/L、(TG 4.13 ± 2.46) mmol/L]. 17 例 ANA 阳性 (47.2%), 12 例 SMA 阳性 (12%), 4 例 LKM-1 阳性 (11.1%), 24 例 AMAM2 阳性 (66.7%), 6 例 GP210 抗体阳性 (16.7%), 10 例 SP100 抗体阳性 (27.8%).

2.4 肝穿刺病理结果

AIH-PBC 重叠综合征患者肝组织镜下表现可见肝小叶界面炎, 肝细胞肿胀、坏死, 门管区和门管区周围淋巴细胞、浆细胞浸润, 并伴随不同程度胆管病变, 可见胆管肉芽肿性炎, 胆管数目减少, 甚至细小胆管消失. 肝组织炎症分级 G2 ~ G4, 纤维化分级 S1 ~ S4, PBC 病理分级 II ~ IV 期.

3 讨论

AIH-PBC 重叠综合征最早于 1976 报道^[2], 此后对此病的关注日益增多, 但对此病并没有统一的认识, 文献里使用过的名称有变异综合征, Outler 综合征等病名, 胆汁淤积合并 AIH 曾被描述为 AIH-PBC 重叠综合征、AMA 阴性 PBC、AMA 阳性 AIH、胆汁淤积性 AIH、自身免疫性硬化性胆管炎等诊断^[3,4]. AIH-PBC 重叠综合征在 PBC 患者中的发生率大约 2% ~ 20% 之间^[5,6], AIH 和 PBC 可能是相继出现的, 因此需要长时间的随访观察来确立 AIH 和 PBC 的自然史^[7,8].

AIH-PBC 重叠综合征大多数患者为中老年女性, 主要临床表现为疲乏、黄疸和皮肤瘙痒. 在笔者的研究中双下肢水肿和腹腔积液也比较多见, 考虑与患者低蛋白血症和肝功能失代偿相关, 也说明重叠综合征者更容易出现肝脏疾病的进展. 生化和

免疫性特征既有 AIH 的特点如高球蛋白血症和血清 SMA 和 (或) ANA 阳性, ALT 升高; 也有 PBC 的相关表现如 ALP 和 / 或 GGT 升高, AMA / AMA-M2 阳性. 从肝脏组织病理学来看, AIH-PBC 重叠综合征也兼有两者的特征如肝小叶界面炎同时出现肉芽肿性胆管炎, 炎细胞浸润. 据报道有部分 AIH-PBC 重叠综合征同时还可伴发其他自身免疫疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、系统性硬化症、特发性血小板减少性紫癜等^[9,10].

目前对 AIH-PBC 重叠综合征诊断标准还没有一致的意见, Alvarez 等^[11]认为 IAIHG 评分 (国际自身免疫性肝炎小组评分系统) 在 10 分以上, 同时符合 PBC 诊断标准的患者即可诊断. Chazouill è rse 等^[1]提出应至少有以下 2 项标准分别符合 AIH 和 PBC 的诊断. (1) PBC 诊断标准: ①血清 ALP 至少大于 $2 \times \text{ULN}$ (正常值上限) 或 GGT 至少大于 $5 \times \text{ULN}$; ②AMA 阳性; ③肝活检显示汇管区胆管损伤. (2) AIH 的诊断标准: ①AIT 至少大于 $5 \times \text{UNL}$; ②血清 IgG 至少大于 $2 \times \text{UNL}$ 或 SMA 阳性; ③肝组织活体组织检查示中度到重度的汇管区周围或小叶间隔淋巴细胞碎屑样坏死. 2009 年欧洲《胆汁淤积性肝病诊疗指南》对重叠综合征的诊断即参照此标准^[12], 也是本研究采用的诊断标准. 治疗上, 由于缺乏大规模随机、双盲、对照临床试验和前瞻性对照研究, 目前主要是结合 AIH 和 PBC 的治疗经验进行治疗. 因患者同时存在胆管细胞受损和肝实质炎症, 一般需要熊去氧胆酸 (UDCA) 和皮质激素或免疫抑制剂联合治疗^[13]. 常用的皮质激素有泼尼松、泼尼松龙、布地奈德等, 免疫抑制剂包括硫唑嘌呤、环孢素等. UDCA 和糖皮质激素联合使用能使大多数 AIH-PBC 重叠综合征患者获得完全的生物化学应答^[14], 笔者的治疗经验显示如 PBC 分期在 3 期以上一般疗效及预后欠佳. 对于终末期 AIH-PBC 重叠综合征患者, 肝移植仍为唯一有效治疗方法, 术后 1 a 生存率可达 90%, 5 a 生存率可达 83% ~ 92%, 10 a 生存率可达 75%^[15].

【参考文献】

[1] CHAZOULLRSE O WENDUM D, SERFATY L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy [J]. *Hepatology*, 1998, 28(2):296 - 301.

[2] WIEGARD C, SCHRAMM C, LOHSE A M. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future [J]. *Semin Liver Dis*, 2009, 29(3):

254 - 261.

[3] 邱德凯, 马雄主编. 自身免疫性肝病基础与临床 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 314.

[4] GEUBEL A P, BAGGENSTOSS A H, SUMMERSKILL W H J. Responses to treatment can differentiate chronic active liver disease with cholangitic features from the primary biliary cirrhosis syndrome [J]. *Gastroenterology*, 1976, 71(3): 444 - 449.

[5] GHEORGHE L, IACOB S, GHEORGHE C, et al. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16 (6): 585 - 592.

[6] CZAJA A J. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease [J]. *Hepatology*, 1998, 28 (2): 360 - 365.

[7] POUPON R, CHAZOULLERES O, CORPECHOT C. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2006, 44 (1): 85 - 90.

[8] TWADDELL W S, LEFKOWITZ J, BERK P D. Evolution from primary biliary cirrhosis to primary biliary cirrhosis/autoimmune hepatitis overlap syndrome [J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(1): 128 - 134.

[9] TOYODA M, YOKOMORI H, KANEKO F. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome concomitant with systemic sclerosis, immune thrombocytopenic purpura [J]. *Intern Med*, 2009, 48 (23): 2 019 - 2 023.

[10] LEE H, STAPP R T, ORMSBY A H. The usefulness of IgG and IgM immunostaining of periportal inflammatory cells (plasma cells and lymphocytes) for the distinction of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis and their staining pattern in autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome [J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 133(3): 430 - 437.

[11] ALVAREZ F, BERG P A, BIANCHI F B, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis [J]. *Hepatology*, 1999, 31(5): 929 - 938.

[12] ULRICH B, KIRSTEN M. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases [J]. *J Hepatol*, 2009, 51 (2): 237 - 267.

[13] DURAZZO M, PREMOLI A, FAGOONEE S, et al. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: what is known so far [J]. *Dig Dis sci*, 2003, 48(3): 423 - 430.

[14] CHAZOULLERES O, WENDUM D, SENFATY L, et al. Long tem outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis overlap syndrome [J]. *J Hepatol*, 2006, 44 (2): 400 - 406.

[15] LTAKURA J, IZUMI N, NISHIMURA Y, et al. Prospective randomized Crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatol Res*, 2004, 29(4): 216 - 212.

(2014 - 02 - 06 收稿)