

肝内胆汁淤积症诊治专家共识解读

黄建荣（浙江大学附属第一医院 感染病科，杭州 310003）

胆汁淤积是指胆汁合成、分泌异常，以及肝内外胆管中胆汁流动的机械性或功能性障碍，使胆汁成分入血所致的临床证候群^[1]。胆汁淤积按照发生部位可分为肝内胆汁淤积（intrahepatic cholestasis, IHC）和肝外胆汁淤积，其中IHC临床发生率高，国内外无统一的诊断标准，治疗方面无特效药物。为进一步规范我国IHC的诊断与治疗，由肝内胆汁淤积诊治专家委员会组织编写，历时1年余制定了国际上唯一一部《肝内胆汁淤积症诊治专家共识》，2015年公开发表于《中华临床感染病杂志》^[2]，旨在帮助临床医师利用最新的临床证据，制订合理的诊疗方案。现将主要观点作一解读。

1 IHC 的诊断标准和病因

IHC是指肝内胆汁酸代谢和转运障碍，患者早期往往无不适症状，仅表现为血清碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）和 γ -谷氨酰转肽酶（gamma-glutamyltransferase, GGT）水平升高，故国内外无相关流行病学资料。曹甸甸等^[3]以ALP水平 $> 1.5 \times$ 正常值上限（ULN），且GGT水平 $> 3 \times$ ULN为胆汁淤积的诊断标准，对慢性肝病住院患者的胆汁淤积发生情况进行研究，结果显示，胆汁淤积的总发生率为10.26%。在慢性肝病患者中，胆汁淤积的发生率较高，依次为原发性硬化性胆管炎（75.00%）、各种原因所致肝硬化（47.76%）、原发性胆汁性肝硬化（42.86%），其他依次为肝肿瘤（35.97%）、自身免疫性肝炎（30.77%）、药物性肝病（28.31%）、酒精性肝炎（16.46%）和非酒精性脂肪性肝病（2.70%）。上述结果表明胆汁淤

积在慢性肝病中普遍存在。专家学者经讨论认为ALP和GGT水平 $> 1 \times$ ULN即可初步判断存在IHC；但需结合患者症状或体征判断是否需要治疗。引起IHC的原因较多，主要包括病毒、细菌、寄生虫、药物损伤、自身免疫病、酒精中毒、结石、肿瘤和遗传代谢等，任何引起肝细胞和胆管细胞损害的因素均可导致胆汁淤积的发生。根据细胞学损害的部位可分为肝细胞型胆汁淤积、胆管细胞型胆汁淤积、混合型胆汁淤积（表1）。

表1 肝内胆汁淤积常见病因

肝炎类型	病因
感染	感染肝炎病毒（甲型、乙型、丙型、丁型、戊型等）、细菌、寄生虫所致炎症
药物性（中毒性）肝炎	药物及肝毒性物质所致炎症，包括对乙酰氨基酚、抗结核药（如异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等）、抗代谢药、抗肿瘤药、中草药、抗风湿药等
酒精性肝炎	长期大量饮酒导致肝细胞炎症和坏死
非酒精性脂肪性肝炎	与胰岛素抵抗及遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏炎症损伤
自身免疫性肝病	自身免疫性肝炎，包括原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎等多种自身免疫性肝病

2 IHC 的发病机制

胆汁淤积的发病机制非常复杂，某些方面尚未完全了解，各种病因造成胆汁淤积的机制往往不止一种，可能涉及多种机制。大致可分为遗传性基因缺陷和后天获得性疾病。各种原因导致肝内胆管阻塞、胆汁分泌调节异常、毛细胆管膜脂质成分改变、细胞骨架改变和紧密连接完整性破坏均可表现为胆汁淤积，胆汁在肝小叶第3区肝细胞、毛细胆管和库普弗细胞内滞留。持续IHC伴炎症数月或数年后，可导致胆汁性肝硬化、甚至可能诱发肝癌，最终导

基金项目：“十二五”传染病防治重大专项课题（2012ZX10002004）

通讯作者：黄建荣 E-mail: hzhuangchina@sina.com

致肝功能衰竭。

3 IHC 的临床表现和诊断

IHC 是一种症状,通过实验室检查可方便而准确地诊断胆汁淤积,了解 IHC 为阻塞性还是非阻塞性^[4]。然后可根据临床、生化、病毒血清学、影像学(超声、CT 及 MRI)和肝组织病理学检查,必要时也可行经内镜逆行性胰胆管造影(ERCP)和经皮肝穿刺胆管造影(PTC)等进一步确定病因。除引起胆汁淤积原发疾病相关临床症状外,IHC 自身可引起相关临床症状,以及胆汁淤积所致的继发性改变。患者可有乏力、纳差、恶心、上腹不适等非特异症状。但无症状的 IHC 患者仅表现为 ALP 和 GGT 水平异常^[5],约 1/4 的 IHC 患者无任何症状,不一定出现黄疸,仅胆红素水平 > 34.2 μmol/L 临床才出现黄疸,表现为皮肤黏膜黄染、皮肤瘙痒、腹泻、黄色瘤和骨质疏松等症状。

详细询问患者病史及体格检查对于诊断很重要,包括职业史、药物应用史、饮酒史及家族史等。一些胆汁淤积性疾病仅见于某些特殊情况下(如妊娠、儿童、肝移植、人类免疫缺陷病毒感染)。成人慢性 IHC 患者,进一步可检测血清肝炎病毒标志物,然后检测抗线粒体抗体(AMA)。在高滴度 AMA (≥ 1/40) 及胆汁淤积性血清酶谱均很高并在缺乏其他解释时可诊断为原发性胆汁性肝硬化(PBC)。对于原因不清的大多数慢性 IHC 患者而言,如 AMA 和 PBC 特异性抗核抗体(ANA)呈阴性,下一步行磁共振胰胆管成像(MRCP)。如诊断仍不明确,应行肝活检。在进行组织学评估时,应特别注意胆道的情况;小胆管病变患者,由于取样标本的高度差异,肝组织标本应至少包含 10 个门管区。

值得重视的是,IHC 通常可以分为早期、隐性黄疸期、显性黄疸期、重度黄疸期和恢复期,IHC 严重情况下,也会出现胆酶分离情况。检测血清中自身抗体如 ANA 等可帮助进一步明确诊断,代谢组学方法对诊断也有一定帮助^[6]。

4 IHC 的治疗原则

胆汁淤积的治疗尚无特效方法,治疗原则是去除病因和对症治疗。早期无症状的 IHC 患者可仅表现为 ALP 和 GGT 水平升高。随着 IHC 的进展,总

胆红素(TB)水平可能升高;出现肝细胞损伤时,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高。最理想的治疗是去除病因,治疗原发病。如乙型和丙型病毒性肝炎患者可进行抗病毒治疗,自身免疫性肝炎患者可给予皮质激素缓解症状,PBC 和原发性硬化性胆管炎(PSC)患者可使用熊去氧胆酸(UDCA),药物性和酒精性肝炎患者及时停用有关药物和戒酒最为重要。治疗需把握时机,从干预肝功能指标异常开始。随着 IHC 的进展出现肝细胞损伤,需进行抗炎、保肝等综合治疗。根据病情严重程度选择治疗药物和疗程,治疗过程中需定期监测患者的肝脏生化指标,注意患者的情绪管理、饮食调节、微生态调节等。我国一项关于慢性病毒性肝炎患者 IHC 的横断面研究表明,56% 的慢性病毒性肝炎患者出院时,ALP 或 GGT 水平仍然异常,表明 IHC 仍然存在,需继续治疗。

临床药物治疗方面,该专家共识推荐 UDCA 治疗胆汁淤积性肝脏疾病(如 PBC 和 PSC)有疗效^[7,8],也可用于其他胆汁淤积性疾病,如妊娠期肝内胆汁淤积(ICP)、囊性纤维化、肝移植后胆汁淤积、药物性胆汁淤积、Byler 病和 Alagille 综合征等。S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl-L-methionidon, SAMe)^[9,10]是人体的一种天然成分,在转甲基和转硫基反应中发挥关键作用,能有效阻止微管损伤,保护细胞骨架、有效保护微丝,改善膜流动性,提高 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,促进胆汁排泄,从而有效缓解胆汁淤积^[11,12]。临床应用 SAMe 对 ICP、药物性胆汁淤积、酒精性肝病和病毒性肝炎等均有较好疗效,且能缓解慢性疾病患者的情感障碍。其他推荐的药物包括肾上腺糖皮质激素、免疫抑制剂及甘草酸类制剂^[13],可根据病情需要,短期应用。如胆汁淤积性肝病患者出现重度黄疸经内科治疗无效也可考虑应用非生物型人工肝方法和肝移植治疗^[14]。

参考文献

- [1] Kuntz E, Kuntz HD. Hepatology: Textbook and Atlas[M]. 3rd ed. Germany: Springer, 2008.
- [2] 肝内胆汁淤积症诊治专家委员会. 肝内胆汁淤积症诊治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(5): 402-406.
- [3] 曹甸甸, 高月求, 张文宏, 等. 基于上海市住院慢性肝

- 病患者胆汁淤积患病率的调查研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(8): 569-573.
- [4] Muehlenberg K, Wiedmann K, Keppeler H, et al. [Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy and chain-like choledocholithiasis in a female patient with stop codon in the ABDC4-gene of the hepatobiliary phospholipid transporter][J]. Z Gastroenterol, 2008, 46(1):48-53.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol, 2009, 51(2):237-267.
- [6] Lian JS, Liu W, Hao SR, et al. A serum metabolomic analysis for diagnosis and biomarker discovery of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2015, 14(4):413-421.
- [7] Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006, 3(6):318-328.
- [8] Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited[J]. Hepatology, 2002, 36(3):525-531.
- [9] Binder T, Salaj P, Zima T, et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Perinat Med, 2006, 34(5):383-391.
- [10] Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis[J]. BJOG, 2004, 111(1):17-21.
- [11] Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAMe): from the bench to the bedside--molecular basis of a pleiotropic molecule[J]. Am J Clin Nutr, 2002, 76(5):1151S-1157S.
- [12] Huang XF, Zhao WY, Huang WD, et al. FXR and liver carcinogenesis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(1):37-43.
- [13] 中华医学会感染病学分会. 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(2): 152-162.
- [14] 杨建乐, 黄建荣. 人工肝支持系统在肝衰竭治疗中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1405-1410.

收稿日期: 2016-03-10

· 信息窗 ·

《高血压合理用药指南》在京发布

2015年8月11日,由国家卫生计生委合理用药专家委员会、中国药师协会、中国医师协会高血压专业委员会、人民卫生出版社联合主办的“高血压合理用药指南新闻发布会暨北京推广会”在北京人卫酒店召开,国家卫生计生委合理用药专家委员会办公室张耀华主任,人民卫生出版社郝阳总经理,中华医学会心血管病学分会霍勇主任委员,中国医师协会高血压专业委员会孙宁玲主任委员,以及部分编写代表、媒体代表、企业代表、医生代表等100余人参加了本次新闻发布会。

《高血压合理用药指南》作为心血管疾病合理用药系列指南之一,由国家卫生计生委合理用药专家委员会和中国医师协会高血压专业委员会组织30余位高血压专家遵循立足国情、定位于基层、体现药物的可获得性和经济性等编写原则,历时近1年时间顺利出版,由霍勇教授担任总主编,孙宁玲教授担任主编。

郝阳总经理在讲话中指出,《高血压合理用药指南》一经出版即取得了非常可喜的发行成绩,首版首次发行了15 000册并已基本预订售完。人卫社将全力配合做好指南的推广工作,使更多的基层医务工作者和高血压患者获益。

据霍勇教授介绍,除《高血压合理用药指南》外,其余5部系列指南《冠心病合理用药指南》(韩雅玲主编)、《血脂异常合理用药指南》(陈红主编)、《心律失常合理用药指南》(张澍主编)、《心力衰竭合理用药指南》(杨杰孚、张健主编)、《急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南》(傅向华、霍勇主编)计划近期在人民卫生出版社正式出版。