

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH240520

94例不明原因肝损伤患者肝穿刺病理诊断与临床特征分析

李纾绮¹, 陈美娅², 宋 阳², 周 飞², 陈二妹², 陈立刚², 周静平²

1 福建医科大学临床医学部, 福州 350100

2 厦门大学附属中山医院消化内科, 国家临床重点专科, 福建 厦门 361004

通信作者: 周静平, jingping714@sina.com (ORCID: 0000-0002-3703-2204)

摘要: **目的** 总结不明原因肝损伤患者的肝穿刺病理诊断与临床特征,探讨超声引导下肝穿刺活检在诊断不明原因肝损伤中的价值。**方法** 回顾性分析厦门大学附属中山医院2018年1月—2023年2月共94例因不明原因肝损伤入院患者的临床资料及超声引导下肝穿刺活检结果。根据最终诊断占比排名前5位分为自身免疫性肝病(AILD)组、代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)组、药物性肝损伤(DILI)组、酒精性肝病(ALD)组和原因不明组。正态分布的计量资料多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Bonferroni分析或Dunnett' T3检验;非正态分布的计量资料多组间比较采用Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料多组间比较采用Fisher确切检验。**结果** 94例不明原因肝损伤患者入院后均进行超声引导下肝穿刺活检,90例(95.7%)患者在结合肝穿刺病理诊断与临床特征后可明确诊断,其中AILD 43例(45.7%);MAFLD 21例(22.3%);DILI 15例(16.0%);ALD 6例(6.4%);AILD合并MAFLD 1例(1.1%);血色病1例(1.1%);布加综合征1例(1.1%);先天性肝纤维化1例(1.1%);特发性门静脉高压1例(1.1%),肝活检后病因仍不明确4例(4.3%)。排名前5位诊断患者的年龄($F=4.457$)、BMI($F=3.245$)、AST($H=11.128$)、GGT($H=24.789$)、ALP($H=26.013$)、IgG($H=19.099$)、IgM($H=21.263$)、抗线粒体抗体M2亚型阳性率、ANA阳性率差异均存在统计学意义(P 值均 <0.05)。其中,与MAFLD组相比,AILD组的年龄、AST、GGT、ALP升高,BMI降低;与MAFLD组和DILI组相比,AILD组IgG、IgM升高;与其他4组相比,AILD组抗线粒体抗体M2亚型阳性率与ANA阳性率升高。**结论** 不明原因肝损伤患者中,AILD、MAFLD和DILI最常见。超声引导下肝穿刺活检在诊断不明原因肝损伤中发挥重要作用,但仍需结合临床病史、不同肝损伤类型、实验室指标及影像学资料综合分析。

关键词: 肝疾病; 诊断, 鉴别; 内镜超声引导细针穿刺**基金项目:** 福建省自然科学基金项目(2021J05278)

Liver biopsy and clinical features of liver injury of unknown origin: An analysis of 94 cases

LI Shuqi¹, CHEN Meiya², SONG Yang², ZHOU Fei², CHEN Ermei², CHEN Ligang², ZHOU Jingping². (1. Department of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Fuzhou 350100, China; 2. Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Xiamen University, National Key Clinical Specialty, Xiamen, Fujian 361004, China)

Corresponding author: ZHOU Jingping, jingping714@sina.com (ORCID: 0000-0002-3703-2204)

Abstract: Objective To summarize the liver biopsy and clinical features of patients with liver injury of unknown origin, and to investigate the value of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in the diagnosis of liver injury of unknown origin. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data and ultrasound-guided percutaneous liver biopsy results of 94 patients with liver injury of unknown origin who were admitted to Zhongshan Hospital, Xiamen University, from January 2018 to February 2023. According to the proportion of the patients with different final diagnoses, the patients were divided into autoimmune liver disease (AILD) group, metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) group, drug-induced liver injury (DILI) group, alcoholic liver disease (ALD) group, and unknown group. An analysis of variance was used for comparison of normally distributed continuous data between multiple groups, and the Bonferroni analysis or the Dunnett' T3 test was used for further comparison between two groups; the Kruskal-Wallis *H* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between multiple groups; the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between multiple groups. **Results** All 94 patients with liver injury of unknown origin underwent ultrasound-guided percutaneous liver biopsy after admission, among whom 90 patients (95.7%) had a

confirmed diagnosis based on liver biopsy and clinical features. There were 43 patients (45.7%) with AILD, 21 (22.3%) with MAFLD, 15 (16.0%) with DILI, 6 (6.4%) with ALD, 1 (1.1%) with AILD and MAFLD, 1 (1.1%) with hemochromatosis, 1 (1.1%) with Budd-Chiari syndrome, 1 (1.1%) with congenital hepatic fibrosis, and 1 (1.1%) with idiopathic portal hypertension, while 4 patients (4.3%) still had an unknown etiology after liver biopsy. There were significant differences between the patients with top five diagnoses in age ($F=4.457$, $P<0.05$), body mass index (BMI) ($F=3.245$, $P<0.05$), aspartate aminotransferase (AST) ($H=11.128$, $P<0.05$), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) ($H=24.789$, $P<0.05$), alkaline phosphatase (ALP) ($H=26.013$, $P<0.05$), IgG ($H=19.099$, $P<0.05$), IgM ($H=21.263$, $P<0.05$), AMA-M2 positive rate ($P<0.05$), and ANA positive rate ($P<0.05$). Compared with the MAFLD group, the AILD group had significantly higher age, AST, GGT, and ALP and a significantly lower BMI; compared with the MAFLD group and the DILI group, the AILD group had significant increases in IgG and IgM; the AILD group had significant increases in the positive rates of AMA-M2 and ANA compared with the other four groups.

Conclusion AILD, MAFLD, and DILI are the most common causes in patients with liver injury of unknown origin. Ultrasound-guided percutaneous liver biopsy plays an important role in determining the cause of liver injury of unknown origin, but it is still needed to make a comprehensive analysis based on clinical history, different types of liver injury, laboratory markers, and imaging data.

Key words: Liver Diseases; Diagnosis, Differential; Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration

Research funding: Natural Science Foundation of Fujian Province (2021J05278)

不明原因肝损伤指的是通过病史询问、体格检查、血清学检查、影像学检查手段后仍难以诊断的持续反复肝功能异常和/或影像学异常,常常导致诊治延误。目前,肝穿刺活检仍然被认为是多种肝病明确诊断和评估纤维化阶段的“金标准”。本文通过回顾分析本中心近年不明原因肝损伤患者的临床资料及超声引导下肝活检结果,旨在为提高临床诊断不明原因肝损伤的诊治水平提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取厦门大学附属中山医院2018年1月—2023年2月入院的不明原因肝损伤患者共94例,其中男37例,女57例,男女比例约为2:3,平均年龄(52.7 ± 12.6)岁,最小年龄为17岁,最大年龄为76岁。纳入标准:反复检测肝功能异常和/或影像学异常的患者。排除标准:常规病毒学检查明确甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎患者;具有明确饮酒史(长期饮酒>5年,摄入酒精量男 ≥ 40 g/d,女 ≥ 20 g/d)且AST/ALT >2 、GGT升高患者;通过血清学、影像学检查可明确诊断的肝损伤患者。所有患者入院后均进行超声引导下肝穿刺活检。

1.2 研究方法 采用回顾性调查的方法,采集研究对象的年龄、性别、身高、体质量指数等基本资料;血糖、血脂、肝功能、自身免疫抗体谱、肝抗原谱、体液免疫、遗传代谢相关指标等实验室指标,肝胆胰脾彩超或腹部CT检查、磁共振胆管造影等影像学检查,以及超声引导下肝活检组织病理学结果。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0进行数据处理,正态分布的计量资料多组间比较采用单因素方差分析,进一

步两两比较采用Bonferroni分析或Dunnett' T3检验;非正态分布的计量资料用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 秩和检验。计数资料多组间比较采用Fisher确切检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病因诊断 94例不明原因肝损伤患者中90例(95.7%)结合临床特征和肝穿刺病理检查后可明确诊断,其中自身免疫性肝病(AILD)43例(45.7%),包括原发性胆汁性胆管炎(PBC)23例(24.5%),PBC-自身免疫性肝炎(AIH)重叠综合征(PBC-AIH OS)14例(14.9%),AIH 3例(3.2%),IgG4相关肝病3例(3.2%);代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)21例(22.3%);药物性肝损伤(DILI)15例(16.0%);酒精性肝病(ALD)6例(6.4%);AILD合并MAFLD 1例(1.1%);血色病1例(1.1%);布加综合征1例(1.1%);先天性肝纤维化1例(1.1%);特发性门静脉高压1例(1.1%),肝活检后病因仍不明确4例(4.3%)。明确诊断的90例患者中,病理诊断与临床诊断相比,诊断结果一致的有74例(82.2%)。

2.2 临床特征

2.2.1 症状 多数患者临床表现为乏力、皮肤瘙痒、黄疸、腹胀、下肢水肿、纳差等,部分AILD患者同时合并有其他自身免疫性疾病,其中干燥综合征最常见(9例,20.9%),表现为口干、眼干。在21例MAFLD患者中,16例(76.2%)患者入院时无任何不适,仅为体检发现肝功能异常或肝硬化,少数患者表现为乏力、腹胀、黄疸。

2.2.2 致DILI的药物种类 导致DILI的可疑药物最常见的为中草药(5例,33.3%),其他包括秋水仙碱、双氯

芬酸钠、氨氯地平、缬沙坦、恩他卡朋、司来吉兰、美多巴、莫西沙星、退热药物、他汀类药物、尘肺治疗药、中成药。

2.2.3 人口学特征 不同病因在年龄、BMI 方面比较均有统计学意义(F 值分别为 4.457、3.245, P 值均 <0.05) (图 1a、b)。在年龄方面,60 岁以上的老年人以 AILD 为主,45~60 岁的中年人 AILD、DILI 较为常见,<45 岁的青年人 MAFLD 较为常见,AILD、MAFLD 的平均年龄相较于 AILD、DILI 低;在 BMI 方面,MAFLD 患者平均 BMI 为 $(25.4 \pm 3.3) \text{ kg/m}^2$,其中超重者 ($24 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$) 11 例 (52.4%)、肥胖 ($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$) 者 4 例 (19.0%)、合并高血压者 5 例 (23.8%)、2 型糖尿病 4 例 (19.0%)、高脂血症 3 例 (14.3%),明显高于其他疾病(P 值均 <0.05)。性别方面,DILI 与 MAFLD 的男女比例约为 1:1,AILD 患者均为男性,AILD 患者以女性居多,男女比例约 1:4,不同病因在性别中的分布情况见图 1c。

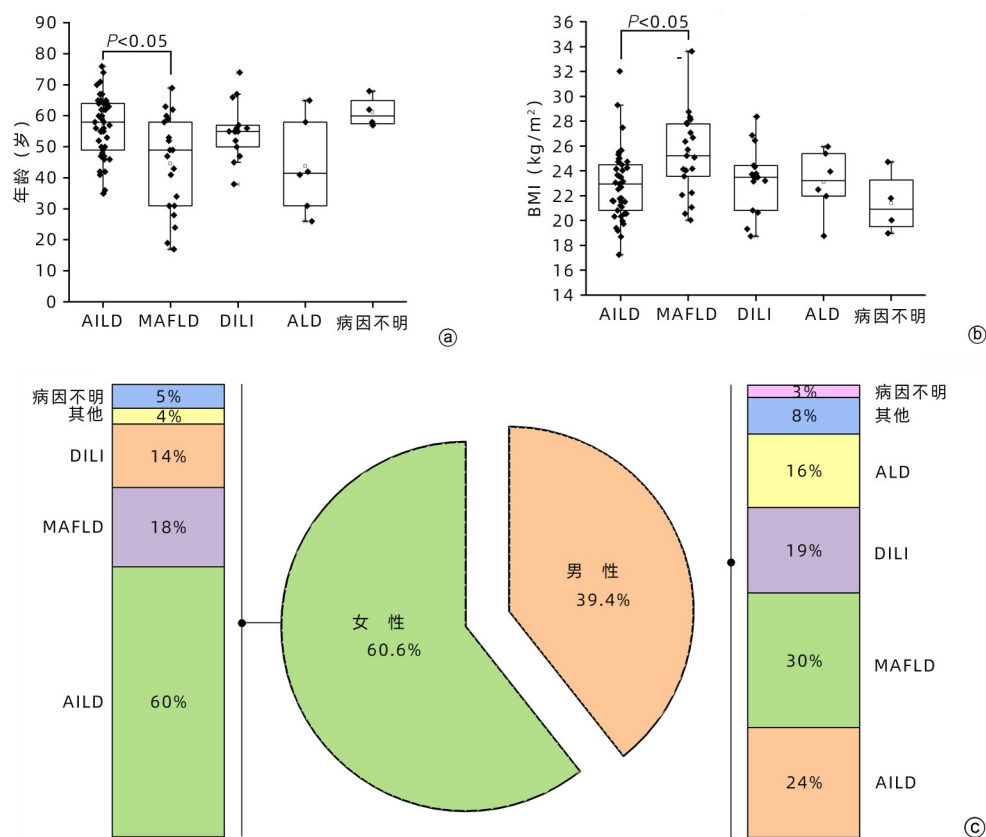
2.2.4 实验室资料分析 疾病谱排名前 5 位的疾病中,入院时 AST、GGT、ALP 在 AILD 中升高最显著,在 MAFLD 中最不显著,且差异具有统计学意义;AILD 患者 IgG、IgM 较 MAFLD、DILI 患者升高,抗线粒体抗体 M2 亚型

(AMA-M2)与抗核抗体(ANA)抗体阳性率较其他疾病明显升高(P 值均 <0.05) (表 1)。

2.2.5 不同类型肝损害分析 根据肝损伤特点可将不同类型肝损伤分为胆汁淤积型、肝细胞损伤型、混合型。国际医学组织理事会将 R 值定义为 $(\text{ALT}/\text{ALT ULN})/(\text{ALP}/\text{ALP ULN})$,用于鉴别不同类型 DILI^[1]。本研究基于该法区分肝损伤类型并进行病因分析,其中胆汁淤积型最常见(71.3%),病因排名前 3 的分别为 AILD、MAFLD、DILI;肝细胞损伤型约占 12.8%,DILI 最常见;混合型约占 15.9%,AILD 最常见。

3 讨论

本研究不明原因肝损伤患者通过超声引导下肝穿刺活检后能够明确诊断的有 90 例(95.7%),仍有 4 例患者最终不能确定病因,这 4 例患者的穿刺病理表现无特异性,结果均提示“慢性活动性肝炎,轻度炎症”,提示肝穿刺活检也存在一定的局限性,如肝组织取样误差致汇管区数目不足、未取到代表性病变区等。有 16 例(17.8%)病理诊断与临床诊断不一致,原因可能有两点:(1)临床资料提供不完整,病理医生难以判断;(2)肝脏代偿



注:a,年龄分布情况;b,BMI分布情况;c,不同病因在性别中的分布情况。

图1 不明原因肝损伤患者人口学特征

Figure 1 Demographic characteristics of patients with liver injury of unknown origin

表1 不同病因肝损害患者实验室资料分析

Table 1 Laboratory data analysis of patients with liver injury of different etiology

指标	AILD(<i>n</i> =43)	MAFLD(<i>n</i> =21)	DILI(<i>n</i> =15)	ALD(<i>n</i> =6)	病因不明(<i>n</i> =4)	<i>H</i> 值	<i>P</i> 值
TG(mmol/L)	1.4 (1.0~1.9)	1.5 (1.0~1.7)	1.6 (1.1~2.9)	1.6 (1.0~3.0)	1.3 (0.9~1.5)	2.452	0.653
总胆固醇(mmol/L)	5.4 (4.6~6.4)	4.5 (3.8~5.3)	4.5 (3.4~5.4)	5.6 (3.6~6.4)	4.3 (3.3~6.4)	7.904	0.095
GLU(mmol/L)	5.3 (4.8~6.0)	5.2 (4.8~5.8)	5.4 (4.6~6.7)	5.6 (5.1~7.2)	5.4 (4.8~6.8)	0.650	0.957
ALT(U/L)	84.0 (45.8~200.0)	53.9 (36.8~127.2)	126.0 (33.0~553.6)	46.3 (18.7~101.3)	38.6 (16.7~122.9)	6.414	0.170
AST(U/L)	90.6 (57.3~174.3) ¹⁾	44.9 (33.9~76.5)	54.7 (34.7~366.6)	65.3 (24.3~165.8)	36.1 (22.7~119.0)	11.128	0.025
GGT(U/L)	312.6 (163.1~514.5) ¹⁾	59.1 (47.0~128.4)	117.2 (48.9~354.1)	111.1 (28.5~521.0)	66.5 (41.6~135.4)	24.789	<0.001
ALP(U/L)	202.3 (138.0~451.5) ¹⁾	98.5 (80.9~130.9)	174.5 (95.7~303.9)	123.5 (89.5~138.7)	102.8 (82.8~122.4)	26.013	<0.001
TBil(μmol/L)	20.2 (12.8~35.7)	18.4 (9.9~22.3)	36.3 (13.4~167.4)	32.8 (15.6~141.6)	10.0 (9.4~16.3)	12.455	0.014
IgG(g/L)	17.3 (14.9~21.3) ¹⁾²⁾	14.3 (11.3~16.4)	14.2 (11.4~16.4)	16.3 (12.3~16.9)	15.7 (13.4~18.1)	19.099	0.001
IgM(g/L)	3.4 (1.9~5.4) ¹⁾²⁾	1.5 (1.0~2.5)	1.4 (1.0~1.7)	1.8 (0.8~2.7)	1.3 (0.7~2.5)	21.263	<0.001
AMA-M2(阳性/阴性,例)	18/25	0/21	2/13	0/6	0/4		<0.001
ANA(阳性/阴性,例)	34/9	4/17	4/11	0/6	0/4		<0.001

注:与MAFLD比较,1)*P*<0.05;与DILI比较,2)*P*<0.05。

功能强大,早期隐匿的临床表现有时可出现较重的病理损伤,提示肝穿刺病理诊断结果与临床资料结合的必要性。

本研究中不明原因肝损伤占比最多的为AILD,多发生于中年女性,部分患者合并有干燥综合征、自身免疫性甲状腺疾病等其他自身免疫疾病。体液免疫指标升高、自身抗体阳性对诊断有重要参考意义。体液免疫方面,IgG升高多见于AIH,而IgM升高多见于PBC。自身抗体方面,AMA-M2对诊断PBC具有高敏感度和特异度,但临床上仍有一部分AMA-M2阴性的不典型PBC,国外有数据^[2]显示PBC患者中ANA阳性率为56%,而在AMA-M2阴性的PBC患者中ANA阳性率可提升至74%,本研究的结果与之相似(阳性率75%)。ANA在PBC患者中常以特征性的形式出现(如抗gp210、抗sp100,分别对应核周型、核点型),并不同于AIH多样的滴度和荧光模型,故其可作为补充手段识别不同类型AILD^[3]。另有相当比例的PBC患者重叠了AIH,称为PBC-AIH OS,目前尚未发现相关的特异性自身抗体及血清标志物,此类患者疾病进展速度较PBC更快^[4],因此中年女性若出现不明原因肝损伤,尤其是合并有其他系统自身免疫疾病时应警惕AILD的可能,自身抗体阴性者更应引起重视,早期肝穿刺活检明确,以免延误诊治。

本研究中不明原因肝损伤占比第2位的为MAFLD,

目前MAFLD已取代病毒性肝炎成为全球最常见的慢性肝病^[5-6]。MAFLD发病隐匿、临床表现不特异,通过单一方法检测方法或指标早期诊断较为困难。影像学检查因其无创优势在临床上诊断MAFLD应用较为广泛,但当肝脂肪变<20%时彩超难以检出;瞬时弹性成像诊断肝活检组织学>5%肝脂肪变的诊断价值中等^[7],很难取代肝穿刺活检在诊断MAFLD的地位。MAFLD与代谢综合征、2型糖尿病等互为因果,并且可以与其他肝病共同存在^[8],当代快节奏生活方式及饮食结构改变使得MAFLD发病趋于年轻化,故BMI较高且合并2型糖尿病、高血压等代谢异常因素的不明原因肝损伤青年患者需考虑MAFLD,同时注意排除合并其他类型肝病。治疗上积极处理原发病,调整生活方式、饮食结构。

本研究中不明原因肝损伤占比第3、4位的分别为DILI、ALD,DILI多发生于中老年人,可能与其用药情况复杂、肝脏代谢功能降低相关。不同于欧美国家,我国引起DILI的药物主要是中草药和抗结核药^[9],这与本研究结果一致。急性DILI在临床上更为常见,通常在使用新药的短期内发生(如莫西沙星),但也有一些药物(如他汀类)在较长潜伏期后有引起DILI的倾向^[10],因此详细的病史采集是诊断DILI的必要前提。治疗上应注重预防,合理用药。ALD多发生于中青年男性,明确的饮酒史结合典型的肝功能异常和/或典型的影像学表现通常

可以诊断,但存在混杂因素(如服用过肝损伤药物、不确定的酒精评估)的情况下仍然有必要行肝穿刺以确诊。

除了上述4种病因外,本研究还包括血色病、先天性肝纤维化、特发性门静脉高压等较少见肝损伤原因。血色病为遗传性疾病,以转铁蛋白饱和度、血清铁蛋白升高为特点,肝穿刺活检提示肝铁沉积,结合基因检测多能进一步确诊^[11];非肝硬化性门静脉高压病包括先天性肝纤维化、特发性门静脉高压、布加综合征等,以门静脉高压相关症状体征为主要表现,肝功能正常或轻度异常^[12],容易漏诊误诊,肝穿刺活检是诊断“金标准”,但最终诊断还必须结合临床与影像学,若早期诊治,可能改善患者的预后。因此,有必要提高对罕见疾病的认知,注意到非常见病因致不明原因肝损伤患者的可能。

明确肝损伤类型对鉴别诊断及判断预后同样有重要意义,上海一项大型研究^[13]显示慢性肝病中胆汁淤积型肝病发病率从高到低依次为原发性硬化性胆管炎、PBC、肝肿瘤、AIH、DILI、ALD和MAFLD,本研究与之大致相符。胆汁淤积型肝病的ALP、GGT明显升高,病情进展者可出现高胆红素血症,常见病因需重点考虑AILD、DILI,罕见病因中需警惕GGT不高者,如良性复发性肝内胆汁淤积、进行性家族性肝内胆汁淤积^[14-15],对于不明原因高胆红素者可考虑行全外显子基因检测辅助诊断^[16]。有研究^[17]表明与胆汁淤积型或混合型DILI相比,肝细胞损伤型DILI更容易进展为急性肝衰竭,而R值判断肝细胞损伤型DILI敏感度较高^[18],故临床上可通过R值结合肝组织病理早期判断,指导治疗。

综上所述,超声引导下肝穿刺活检在诊断不明原因肝损伤中发挥重要作用,但是对临床医生提出了一些新的要求,临床医生必须加强自身对肝脏病理知识的掌握,做好与病理医生的沟通,结合临床病史、实验室指标及影像学资料,必要时还需结合基因检测结果,做到“依据病理但不唯病理”,争取早期病因诊断、早期干预治疗。

伦理学声明: 本研究方案于2023年9月6日经由厦门大学附属中山医院医学伦理委员会审批,批号: xmzsyky伦理第(2023-143)号。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 李经纬参与数据分析,撰写文章及修改;陈美娅、宋阳、周飞、陈二妹、陈立刚参与数据收集、文献收集;周静平负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] BÉNICHOU C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. J Hepatol, 1990, 11(2): 272-

276. DOI: 10.1016/0168-8278(90)90124-a.
- [2] HALDAR D, JANMOHAMED A, PLANT T, et al. Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis[J]. Liver Int, 2021, 41(3): 535-544. DOI: 10.1111/liv.14688.
- [3] YAN HP, ZHANG HP, CHEN XX. How to understand the clinical significance of autoantibodies in primary biliary cholangitis[J]. Chin J Hepatol, 2017, 25(11): 810-813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.11.003.
- 闫惠平, 张海萍, 陈欣欣. 如何认识原发性胆汁性胆管炎自身抗体的临床意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(11): 810-813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.11.003.
- [4] MA L, GAO LL, DUAN XF. Diagnosis and treatment of patients with primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome[J]. J Pract Hepatol, 2023, 26(2): 301-304. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.02.038.
- 马莉, 高丽丽, 段雪飞. 原发性胆汁性胆管炎-自身免疫性肝炎重叠综合征诊治进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(2): 301-304. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.02.038.
- [5] YE Q, ZOU BY, YEO YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(8): 739-752. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30077-7.
- [6] ESLAM M, NEWSOME PN, SARIN SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 202-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- [7] XUE R, FAN JG. Brief introduction of an international expert consensus statement: A new definition of metabolic associated fatty liver disease[J]. J Pract Hepatol, 2020, 23(3): 457-460. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.03.039.
- 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): 457-460. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.03.039.
- [8] CAI LY, WANG WJ, LIANG YX, et al. Research progress in the relationship between metabolic associated fatty liver disease and metabolic syndrome[J]. Chin J N Clin Med, 2021, 14(7): 730-734. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.22.
- 蔡联英, 王文娟, 梁云啸, 等. 代谢相关脂肪性肝病与代谢综合征相关性的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(7): 730-734. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.22.
- [9] SHEN T, HUANG X, WANG YY, et al. Current status of epidemiological studies on drug-induced liver injury in China[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(6): 1152-1155. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.06.002.
- 沈强, 黄昕, 王誉雅, 等. 我国药物性肝损伤流行病学研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1152-1155. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.06.002.
- [10] CHALASANI N, BONKOVSKY HL, FONTANA R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1340-1352. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- [11] 郝坤艳, 汪勇, 于乐成. 《2022年欧洲肝病学会血色病临床实践指南》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(9): 1999-2004. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.09.011.
- HAO KY, WANG Y, YU YC. An excerpt of the EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(9): 1999-2004. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.09.011.
- [12] HE FL, MA L, LI YR, et al. Non-cirrhotic portal hypertension: The highlight of its diagnosis[J]. J Pract Hepatol, 2022, 25(1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.01.001.
- 何福亮, 马琳, 李悦榕, 等. 非肝硬化性门脉高压的临床诊断[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.01.001.
- [13] CAO XX, GAO YQ, ZHANG WH, et al. Cholestasis morbidity rate in first-hospitalized patients with chronic liver disease in Shanghai[J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(8): 569-573. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.08.003.
- 曹旬旬, 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.08.003.
- [14] CHEN ZB, YAO DK. Progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. Int J Dig Dis, 2006, 26(4): 279-281. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2006.04.025.
- 陈朱波, 姚定康. 进行性家族性肝内胆汁淤积[J]. 国际消化病杂志, 2006, 26(4): 279-281. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2006.04.025.
- [15] WANG XJ, CHEN CW. Benign recurrent intrahepatic cholestasis[J]. Chin Hepatol, 2000, 5(1): 31-32. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2000.01.015.
- 王晓今, 陈成伟. 良性复发性肝内胆汁淤积[J]. 肝脏, 2000, 5(1): 31-32. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2000.01.015.
- [16] ZHENG YF, ZHANG XL, WENG YH, et al. Etiological spectrum and clinical features of patients with unexplained liver disease manifesting as isolated jaundice: An analysis of 91 cases[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(5): 1105-1109. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.016.
- 郑玉凤, 张霄磊, 翁宇航, 等. 91例以单纯性黄疸为表现的不明原因肝病患者的病因谱及临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1105-1109. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.016.
- [17] KATAREY D, VERMA S. Drug-induced liver injury[J]. Clin Med, 2016, 16(Suppl 6): s104-s109. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-6-s104.
- [18] HUANG CY, CHEN J, ZHANG XD, et al. Serum ALT/ALP ratio changes and histopathological features of patients with drug-induced liver injury acute hepatocellular type[J]. J Pract Hepatol, 2021, 24(3): 379-382. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.03.019.
- 黄春洋, 陈杰, 张小丹, 等. 临床诊断的肝细胞型急性药物性肝损伤患者血清ALT/ALP比值变化特点与组织病理学特征分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(3): 379-382. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.03.019.

收稿日期: 2023-07-30; 录用日期: 2023-09-08
本文编辑: 王亚南

引证本文: LI SQ, CHEN MY, SONG Y, et al. Liver biopsy and clinical features of liver injury of unknown origin: An analysis of 94 cases[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 997-1002.
李纾绮, 陈美娅, 宋阳, 等. 94例不明原因肝损伤患者肝穿病理诊断与临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 997-1002.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Hepatology Communications | 质子泵抑制剂治疗是失代偿期肝硬化患者发生慢加急性肝衰竭的危险因素

慢加急性肝衰竭(ACLF)是肝硬化的一种严重并发症,其发病率和死亡率较高。先前研究已证明质子泵抑制剂(PPI)的应用与肝硬化的并发症[如肝性脑病(HE)和自发性细菌性腹膜炎(SBP)]有关。关于PPI治疗与肝硬化并发症相关的病理机制还有待进一步研究。然而,许多研究表明,PPI治疗,特别是长期使用,会导致肠道生态失调,这可能加重肠道细菌的易位,增强失代偿期肝硬化的慢性炎症状态。值得注意的是,炎症状态是发生ACLF的患者的典型特征。在此背景下,本研究假设PPI治疗可能是ACLF发生的一个易感因素,研究的目的是调查在倾向评分匹配的肝硬化患者群体中,PPI治疗是否是失代偿期肝硬化患者发生ACLF的危险因素。

研究者将74例住院时新开始PPI治疗的患者(PPI组)与74例未接受PPI治疗的患者(无PPI组)进行1:1倾向评分匹配,匹配标准是MELD评分,作为实验室功能和失代偿期肝硬化临床表现的衡量指标(静脉曲张出血、腹水、HE、SBP)。研究的主要终点是住院后3年内发生ALCF,次要终点是3年内的病死率和上消化道出血发生率。3年观察期间,共有64例(43.2%)患者发生ACLF,62例(41.9%)患者死亡,其中21例(14.2%)患者在此之前未发生ACLF。在存在死亡作为竞争风险的情况下,PPI组ACLF的累积发生率明显高于无PPI组(0.57 vs 0.36)。观察期间PPI组的累积死亡率也明显高于无PPI组(0.62 vs 0.42)。在MELD评分>12分的患者中,PPI组与无PPI组相比,ACLF的累积发生率明显增加(0.66 vs 0.30)。相比之下,对于MELD评分≤12分的患者中,PPI组和无PPI组ACLF的累积发生率相似(0.34 vs 0.30)。研究者还关注了观察期间内上消化道出血的发生情况,共有33例(22.3%)患者发生上消化道出血(静脉曲张出血: $n=23$,胃十二指肠溃疡出血: $n=5$,结扎后溃疡出血: $n=8$)。将死亡作为竞争风险,计算上消化道出血的累积发生率,PPI组出血并发症的累积发生率低于未接受PPI治疗组(0.24 vs 0.34)。

该研究首次探讨PPI的治疗对失代偿期肝硬化患者发生ACLF的影响,并得出结论:PPI治疗可能是失代偿期肝硬化患者发生ACLF的危险因素,这种效果似乎在MELD评分较高的患者中更为明显。PPI治疗可能通过加剧肠道细菌移位、加重炎症从而促进ACLF的发生,但仍需要前瞻性随访研究来阐明PPI治疗在ACLF发生中的作用。因此,在任何情况下,对于失代偿期肝硬化的患者都应慎重考虑PPI的使用。

摘译自 STURM L, GAHM C, SCHULTHEISS M, et al. Proton pump inhibitor treatment is associated with acute-on-chronic liver failure in patients with advanced cirrhosis[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(7): e00178. DOI: 10.1097/HC9.000000000000178.

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科 周靖媛 高沿航 报道)