

重视胆汁淤积性肝病临床管理

陆伦根

(上海交通大学附属第一人民医院消化科,上海 200080)

关键词:肝病;胆汁淤积性;诊断;治疗

中图分类号:R575 文献标志码:A 文章编号:1673-6087(2022)01-0001-03

DOI:10.16138/j.1673-6087.2022.01.001

胆汁由肝细胞和胆管细胞产生,人每天总胆汁流约 600 mL,肝细胞提供胆盐依赖性胆汁(约 225 mL/d)和非胆盐依赖性胆汁(约 225 mL/d),胆管细胞提供另外 150 mL/d 的胆汁。胆汁淤积是胆汁流量或形成及排泄障碍所致^[1]。各种原因使肝脏病变导致胆汁淤积为主要表现的肝胆疾病统称胆汁淤积性肝病,胆汁淤积本身也会进一步加重肝脏的损害。

引起胆汁淤积原因较多,常见病因有病毒、细菌、寄生虫、药物和(或)毒物、自身免疫、酒精、结石、肿瘤和遗传代谢等,任何能引起肝细胞和胆管细胞损害及胆道系统梗阻的因素均可导致胆汁淤积发生。功能上,胆汁淤积界定为毛细胆管胆汁流减少,存在肝分泌的水和(或)有机阴离子(胆红素、胆酸)减少。形态上,胆汁淤积界定为胆汁聚积在肝细胞和胆管内。临床上,胆汁淤积是由胆汁正常排泄的所有物质在血中滞留,血清胆酸增加。临床特征是瘙痒,血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltranspetidase, GGT)明显升高。

胆汁淤积性肝病按发生部位可分为肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤积。就其分类和定义尚有不少争议,并有不同的定义。传统意义上大多认为以肝门内外解剖学为界限,肝门内的病变所致者为肝内胆汁淤积,肝门外的病变所致者为肝外胆汁淤积。在组织学上,肝细胞功能障碍或毛细胆管、细胆管($<15\ \mu\text{m}$, 亦称闰管或 Hering 管)以及小叶间胆管($15\sim100\ \mu\text{m}$)病变或阻塞所致胆汁淤积称肝内胆汁淤积;间隔胆管($>100\ \mu\text{m}$)、区域胆管($300\sim400\ \mu\text{m}$)、节段胆管($400\sim800\ \mu\text{m}$)、左右肝管、胆总管至壶腹部的病变或阻塞所致胆汁淤积称肝外胆汁淤积。还有以影像学分类,肝内胆汁淤积是指在胆管影像学上没有主要胆管堵塞的表现,主要原因有药物、酒精、病毒、细菌和原发性胆汁性肝硬化

(primary biliary cirrhosis, PBC)等。肝外胆汁淤积的条件是胆管堵塞,通常在肝外,但生长在肝内胆管肝门胆管癌也包括在内。常见原因是胆管结石,胰腺、胆道和壶腹部癌,良性胆道狭窄。通常这些原因引起的是急性胆汁淤积^[2]。如胆汁淤积持续超过 6 个月,则称为慢性胆汁淤积^[3]。

区分肝外和肝内胆汁淤积很重要,单凭症状和体征及生化改变可能不能区分,需要系统诊断来鉴别。

胆汁淤积性肝病的发生率目前尚无确切数据。主要原因是有关胆汁淤积的诊断标准及流行病学数据不一致,因此需要加强和重视该方面的研究。我们基于上海市住院慢性肝病患者胆汁淤积患病率的调查以“ALP 水平高于 1.5 倍参考范围上限(upper limit of normal, ULN),且 GGT 水平高于 3 倍 ULN”为诊断标准,对 4 660 例住院慢性肝病患者胆汁淤积发生率情况进行研究。结果显示胆汁淤积总发生率为 10.26%,慢性肝病患者胆汁淤积发生率随年龄增加有上升趋势^[4]。

血清 ALP 和 GGT 升高是胆汁淤积最具特征性的早期表现。ALP 和 GGT 均表达于肝细胞血窦侧和毛细胆管侧及胆管细胞微绒毛上,随胆汁排入胆道系统。当胆汁排泄不畅,毛细胆管内压增高,可诱发 ALP 产生增多,加之胆汁酸凭借其表面活性作用,将 ALP 从脂质膜上溶析下来,使血清 ALP 明显增高^[5]。GGT 增高比其他血清酶出现得更早,持续时间更长,在肝脏酶中敏感性最高,但其特异性却较低。GGT 对胆汁淤积诊断灵敏性和特异性不低于甚至优于 ALP。在排除酗酒等其他肝损伤情况下,若 ALP 和 GGT 同时升高,可确认存在肝细胞和胆管细胞损伤。若 GGT 升高而 ALP 不升高,基本也可判定存在肝毛细胆管和胆管上皮细胞损伤。若 GGT 不高而 ALP 升高,则应考虑骨病等可能。ALP 升高病例,如果不合并有 GGT 升高,常可排除肝源性

疾病。

胆汁酸(bile acid)是一类含有亲水(羟基和羧基)和疏水(烷基)基团的两性分子,具有表面活性功能,在十二指肠内乳化脂肪,促进脂质和脂溶性维生素的消化吸收,还可通过激活特异性受体和信号通路调节胆固醇、三酰甘油和葡萄糖等的代谢平衡。正常人肝脏合成的胆汁酸有胆酸、鹅去氧胆酸和脱氧胆酸,少量石胆酸和微量熊去氧胆酸(urso-deoxycholic acid, UDCA),合称总胆汁酸(total bile acid, TBA)。发生胆汁淤积时,胆汁分泌下降,并迅速改变胆汁酸贮存量的分布,使得血清和尿液中的胆汁酸浓度显著升高。血清胆汁酸对于诊断胆汁分泌受损较血清胆红素敏感,但是对于大多数的胆汁淤积不如 ALP 敏感,而且许多肝病如肝硬化、急慢性肝炎均可有胆汁酸升高。胆汁酸及甘胆酸虽然均是反映胆汁淤积的敏感指标,但检测方法学缺乏标准化,加上干扰因素多、特异性欠佳等因素,是目前国内外相关指南中未将其列入并细化判断标准的重要原因。

胆汁淤积和肝细胞病变可引起血清胆红素升高,伴随肝相关酶的升高。胆汁淤积引起的黄疸以直接胆红素升高为主,肝细胞损害引起的黄疸因为同时有摄取、结合、排泄的障碍,因此直接和间接胆红素均可升高,但一般直接胆红素升高比间接胆红素升高的幅度大。单纯血清胆红素升高(无肝酶升高)可能是遗传性高胆红素血症或溶血所致。

遗传代谢相关的胆汁淤积性肝病与基因变异相关。传统的测序通过基于患者表型特定基因的直接测定来确定。目前二代测序技术在临床得到应用,遗传相关的胆汁淤积性肝病如家族性肝内胆汁淤积症(familial intrahepatic cholestasis, FIC)更容易被诊断。单基因肝病仅占肝脏疾病的一小部分,更多的胆汁淤积性肝病可能是多基因或基因和环境因素相关作用导致^[6]。基于转录组学、蛋白组学、代谢组学的分子标志物也有待在胆汁淤积性肝病中进一步研究。

目前有关胆汁淤积性肝病的诊断标准和具体的指标尚未统一,以 ALP 和 GGT 作为诊断指标尚有争议。2009 年欧洲肝病研究学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)胆汁淤积性肝病处理临床实践指南专家诊断工作组建议^[3]“ALP 超过 1.5 倍 ULN, 且 GGT 超过 3 倍 ULN”诊断胆汁淤积性肝病。2015 年中华医学会肝病学分会《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识》建议^[7]“ALP

超过 1.5 倍 ULN, 且 GGT 超过 3 倍 ULN”诊断胆汁淤积性肝病,但需注意在一些特殊胆汁淤积性肝病如进行性 FIC(progressive FIC, PFIC)1 和 2 型及良性复发性肝内胆汁淤积(benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC), GGT 可不高”。鉴于现状、近年进展和认识,中华医学会肝病学分会在 2021 年制定了《胆汁淤积性肝病管理指南(2021)》^[8],推荐的胆汁淤积诊断标准为 ALP 超过 1.5 倍 ULN, 且 GGT 超过 3 倍 ULN。需注意在一些特殊胆汁淤积性肝病如 PFIC 1、2、4、5、6 型和泛素特异性肽酶 53(ubiquitin specific peptidase 53, USP53)缺陷病等,表现为结合胆红素或胆汁酸升高, GGT 可不高。而 FIC 3 型、阿拉杰里(Alagille)综合征、希特林(Citrin)缺陷病、胆管板发育畸形[卡罗利(Caroli)病和先天性及囊性肝纤维化]和 Niemann-Pick 病(C1/C2 型)等则 GGT 可很高。

对于胆汁淤积性肝病的诊断通常分 3 个步骤。首先通过血清学检测确定胆汁淤积是否存在;接着影像学和内镜等方法确定肝内和肝外胆汁淤积;最后综合分析得出诊断(包括病史、症状和体征、血液生化、影像学、内镜、肝组织病理学和基因检测等)。

对于胆汁淤积性肝病的治疗主要是去除病因和对症治疗。最有效治疗是病因治疗,如手术或经内镜取结石或手术切除肿瘤解除梗阻, PBC 和原发性硬化性胆管炎(primary sclerotic cholangitis, PSC)可用 UDCA;药物性和酒精性肝病及时停用有关药和戒酒最为重要,乙型和丙型肝炎进行抗病毒治疗;自身免疫性肝炎可用肾上腺糖皮质激素(激素)取得缓解;代谢相关脂肪性肝病通过饮食、运动和生活方式干预等。

药物治疗目的是改善由于胆汁淤积所致的临床症状和肝脏损伤。主要药物有 UDCA、S-腺苷蛋氨酸、考来烯胺、奥贝胆酸和非诺贝特类药物^[9-11]。有免疫机制介导的胆汁淤积者充分权衡治疗收益和可能的不良反应后可考虑应用激素。出现重度黄疸或严重瘙痒经积极内科治疗无效时也可考虑应用人工肝替代治疗,主要包括血浆置换、胆红素吸附、血浆滤过透析和分子吸附再循环系统等。经药物和上述治疗方法无效且出现肝衰竭者可以考虑肝移植。有胆道狭窄或梗阻者可内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)干预。中医中药如茵栀黄、苦黄等对胆汁淤积性肝病有一定治疗作用,但尚需要临床积累更多的疗效和安全性数据。尚有许多新型药物与治疗手

段正处于研究当中,包括成纤维细胞生长因子 19 (fibroblast growth factor 19,FGF19)类似物、nor-UDCA、simtuzumab、英利昔单抗(infliximab)、万古霉素、利福昔明和粪菌移植等,有望在将来为胆汁淤积性肝病提供新的治疗方法。

尽管近年来在胆汁淤积性肝病的诊断和治疗方面有不少进展,但该领域仍面临诸多问题和挑战,尚有不少未满足的需求。在基础研究方面,有关胆汁淤积的发生机制尤其是其分子机制、胆汁酸转运蛋白遗传和变异对胆汁淤积发生和发展的影响、胆汁淤积中胆汁酸成分对肝脏及全身的影响如何有待进一步研究;PBC 和 PSC 是最重要的胆汁淤积性肝病,其病因和发病机制尚未阐明,UDCA 是 PBC 治疗的主要药物,但对应答不佳的患者治疗仍有不少未满足的需求,PSC 尚无有效的治疗药物。胆汁淤积性肝病的流行病学、诊断标志物和诊断标准尚需进一步完善和验证;治疗上尚需要更有效的药物和方法等。

[参考文献]

- [1] Sherlock S, Dooley J. Cholestasis[M]//Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 11th ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2002: 219, 240.
- [2] Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic liver diseases: a primer for generalists and subspecialists[J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(10): 2263-2279.
- [3] 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.
- [4] Xie W, Cao Y, Xu M, et al. Prognostic significance of elevated cholestatic enzymes for fibrosis and hepatocellular carcinoma in hospital discharged chronic viral hepatitis patients[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10289.
- [5] 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.
- [6] Pieters A, Gijbels E, Cogliati B, et al. Biomarkers of cholestasis[J]. Biomark Med, 2021, 15(6): 437-454.
- [7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 19(6): 924-933.
- [8] 中华医学会肝病学分会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1075-1087.
- [9] Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited[J]. Hepatology, 2002, 36(3): 525-531.
- [10] Appanna G, Kallis Y. An update on the management of cholestatic liver diseases[J]. Clin Med (Lond), 2020, 20(5): 513-516.
- [11] Wagner M, Fickert P. Drug therapies for chronic cholestatic liver diseases[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2020, 60:503-527.

(收稿日期:2021-11-28)

(本文编辑:王朝晖)