

感染性疾病的 诊断与 综合治疗学

吴玉卓等◎主编

(下)

感染性疾病 的诊断与综合治疗学

(下)

吴玉卓等◎主编

第十二章 肝代谢性疾病

第一节 酒精性肝病

酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 是由于长期大量饮酒所致的肝脏疾病。初期通常表现为脂肪肝, 进而可发展成酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化; 严重酗酒时可诱发广泛肝细胞坏死甚至急性肝功能衰竭。ALD 是我国常见慢性肝病之一, 其发病率现仍呈增长趋势且有年轻化和女性化倾向, 严重危害人民健康。

一、流行病学

ALD 至今仍为西方发达国家肝脏疾病及肝病相关死亡的首要原因。由于大力宣传戒酒, 多数西方发达国家 ALD 的发病率显著下降, 但一些东欧和拉丁美洲国家的 ALD 患病率仍居高不下。此外, ALD 低龄化和女性化的流行趋势值得关注。例如, 在美国酗酒或酒精依赖者中有 13% ~ 33% 为女性, 而青少年饮酒的比率亦呈升高趋势。我国 ALD 的患病率较低, 但近年来呈不断上升趋势。

长期过量饮酒 (折合乙醇量男性 $\geq 40\text{g/d}$ 、女性 $\geq 20\text{g/d}$, 连续 5 年以上) 是 ALD 发病的前提条件, 乙醇及其代谢产物乙醛的直接肝毒性是导致嗜酒者肝损害的基本原因。长期嗜酒者中 60% ~ 90% 有脂肪肝, 其中 40% 可能有酒精性肝炎; 嗜酒 20 年以上者中肝硬化的患病率为 5% ~ 15%。然而, 全球 1 500 万 ~ 2 000 万嗜酒者中仅 10% ~ 20% 有明显的肝脏损伤, 而有些人少量饮酒 (男性乙醇摄入 $> 20\text{g/d}$, 女性 10g/d) 就可导致肝损伤, 说明个体差异也很重要。

许多因素可影响嗜酒者肝病的发生和发展。①性别: 女性对乙醇较男性敏感, 女性安全的饮酒阈值仅为男性的 $1/3 \sim 1/2$; ②遗传易感性: 乙醇主要在肝脏代谢, 许多参与乙醇代谢的酶类 (乙醇脱氢酶、乙醛脱氢酶) 具有遗传多态性, 因此安全的饮酒阈值的个体差异很大; ③营养状态: 营养不良、高脂饮食和内脏性肥胖均可促进酒精性肝损伤; ④嗜肝病毒感染: 嗜酒者对 HBV、HCV 感染的易感性增加, 而乙醇又可促进嗜肝病毒在体内复制, 从而促进肝硬化和肝细胞癌的发生; ⑤与肝毒物质并存: 饮酒可增加对乙酰氨基酚等药物的肝脏毒性, 而甲苯磺丁脲、异烟肼以及工业溶剂则可增加乙醇的肝毒性, 因此嗜酒者肝酶显著升高应警惕并发药物性肝损害的可能; ⑥吸烟和咖啡: 吸烟可增加酒精性肝硬化的发生, 而经常喝咖啡则降低嗜酒者酒精性肝硬化的发生率, 茶叶对酒精性肝病的防治可能亦有帮助。

二、乙醇的代谢途径

摄入体内的乙醇 95% 以上在体内代谢, 其中 90% 以上要在肝脏代谢。在肝脏, 主要有三种酶系参与乙醇代谢, 以主次分别是胞质中的乙醇脱氢酶 (alcoholic dehydrogenases, ADH)、

微粒体的乙醇氧化酶系统 (microsomal ethanol oxidizing systems, MEOS) 以及主要存在于过氧化物酶体和线粒体内的过氧化物酶 (catalase)。ADH 有 6 种同工酶, 其中 ADH₁、ADH₂ 和 ADH₃ 与乙醇代谢最密切, 代谢 80% 以上的乙醇。该酶有遗传多态性, 可以解释为什么不同种族的人群对乙醇的清除率有差异。当血液中乙醇浓度高于 10mmol/L 时, MEOS 也参与乙醇代谢, 其主要参加成分是细胞色素 P4502E1 (CYP2E1)、CYP2E2。过氧化物酶的作用相对次要。乙醛在肝脏中经乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 氧化为乙酸。

乙醛是造成慢性进行性肝损害的主要因素, 其毒性包括: ①与肝细胞内的蛋白质分子形成复合物, 影响肝脏代谢; ②作为黄嘌呤氧化酶和乙醛氧化酶的底物被氧化产生自由基, 使脂质过氧化、破坏细胞膜; ③与细胞骨架蛋白质结合形成加合物导致微管损伤, 使肝转运功能紊乱, 细胞内蛋白质水分滞留、细胞肿胀; ④减少谷胱甘肽的含量; ⑤干扰线粒体氧化磷酸化和电子传递系统; ⑥改变线粒体内钙离子浓度; ⑦增加胶原合成; ⑧刺激免疫反应, 乙醛尚可能与肝细胞膜结合形成新抗原, 造成自身免疫反应。

三、病理学

(一) 酒精性脂肪肝

肝脏有不同程度的肿大、色黄、边缘钝。镜下可见 >30% 的肝细胞有大泡性脂肪变; 早期或轻度患者, 脂肪变主要见于肝腺泡 3 区, 中、重度患者分别达到 2 区或者 1 区。中、重度嗜酒者的脂肪肝可伴有终末静脉周围纤维化。单纯性小泡性脂肪变多见于因急性肝损伤住院的嗜酒者, 酒精摄入量多 >170g/d。

(二) 酒精性肝炎

酒精性肝炎发生于慢性嗜酒者, 其病理特点为: ①肝细胞明显肿胀呈气球样变, 有时可见巨大的线粒体; ②肝细胞质内有凝聚倾向, 可形成 Mallory 小体; ③汇管区和小叶内有明显的中性粒细胞浸润, 并多聚集在发生坏死和含有 Mallory 小体的肝细胞周围; ④中、重度的坏死灶可融合成中央静脉-汇管区或中央静脉-中央静脉桥接坏死; ⑤重度酒精性肝炎病变初期中央静脉周围肝细胞呈明显气球样变、有 Mallory 小体形成、大量中型粒细胞浸润、窦周纤维化, 其后肝细胞坏死、溶解、残留的 Mallory 小体缓慢消失并被白细胞环绕, 局部胶原沉积、终末门静脉闭塞, 从而导致门脉高压。

(三) 酒精性肝纤维化和肝硬化

酒精中毒可直接引起肝纤维化, 并由纤维化直接进入肝硬化。酒精性肝纤维化的病理特点是不同程度的窦周纤维化和终末门静脉周围纤维化。轻度者可见少数纤维间隔形成, 小叶结构保留; 中度者纤维化范围更广, 纤维间隔形成增多, 常致小叶结构紊乱, 此阶段有些患者可出现门脉高压; 重度者即早期肝硬化, 常见广泛的终末门静脉周围纤维化伴不同程度的终末门静脉闭塞, 沿肝腺泡 3 区形成宽阔的含扩张血窦的血管纤维间隔, 将肝腺泡分隔成微小结节。

典型的酒精性肝硬化呈小结节性肝硬化, 肝脏肿大, 再生结节大小较一致, 为 1~3mm。镜下可见结节内肝细胞再生不显著, 肝索间仍可见窦周纤维化。有时结节内可见脂肪变和酒精性肝炎改变, 表明患者仍在继续饮酒。结节内可见铁颗粒沉积、铜颗粒或铜结合蛋白沉积。结节周围小胆管增生显著。由于酒精本身可抑制肝细胞再生, 而戒酒后肝细胞再生

可以得到恢复,故戒酒后可发展为大小结节并存的混合性肝硬化。

四、临床特征

(一) 临床分型

过去将 ALD 分为三类,即酒精性脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化。我国和日本学者根据肝组织病理学改变,将 ALD 分为轻症酒精性肝病、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化五大类型。这些病理改变既可相继发生又可合并存在,例如酒精性肝硬化合并脂肪性肝炎。

根据 2006 年 2 月中华医学会肝病学分会修订的《酒精性肝病诊疗指南》,各型 ALD 的特征分别为:①轻症酒精性肝病,肝脏生物化学、影像学和组织病理学检查基本正常或轻微异常。②酒精性脂肪肝,影像学诊断符合脂肪肝标准,血清 ALT、AST 可轻微异常。③酒精性肝炎,血清 ALT、AST 或 GGT 升高,可有血清总胆红素增高;重症酒精性肝炎是指酒精性肝炎中,合并肝性脑病、肺炎、急性肾衰竭、上消化道出血,可伴有内毒素血症。④酒精性肝纤维化,症状及影像学无特殊。未做病理时,应结合饮酒史、血清纤维化标志(透明质酸、Ⅲ型胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白)、GGT、AST/ALT、胆固醇、载脂蛋白-A1、总胆红素、 α_2 巨球蛋白、铁蛋白、胰岛素抵抗等改变,进行综合考虑。⑤酒精性肝硬化,有肝硬化的临床表现和血清生物化学指标的改变。

(二) 特殊类型

ALD 的特殊类型包括 Zieve 综合征(黄疸、高脂血症、溶血三联征)、肝内胆汁淤积综合征、假性布-加综合征、酒精性泡沫样脂肪变性,以及饮酒相关代谢异常(低血糖症、高脂血症、高尿酸血症、血色病、卟啉症、酮症酸中毒)和脂肪栓塞综合征。

此外,ALD 患者亦可存在酒精中毒所致其他器官损伤的表现,例如酒精性胰腺炎、酒精性心肌病以及酒精相关的神经精神障碍和酒精戒断综合征。

(三) 与其他病因共存的酒精性肝病

根据病因,嗜酒者肝损伤有以下几种可能:①经典的酒精性肝病,有长期过量饮酒史且无其他明确损肝因素存在的肝损伤;②酒精性肝病合并其他肝病,如慢性乙型肝炎、丙型肝炎、药物性肝病,甚至非酒精性脂肪性肝病(患者既符合酒精性肝损伤的诊断标准又符合其他肝病的诊断标准);③混合病因肝损伤,即存在两种或多种损肝因素但任一因素单独存在均不足以导致肝损伤或难以满足任一肝病的病因诊断;④难以明确病因或分型,即嗜酒者合并其他尚未确诊的隐匿性肝病。肝活检以及严格戒酒一段时间后重新评估,有助于嗜酒者肝损伤病因的判断。

五、诊断与鉴别诊断

(一) 诊断要点

(1) 长期过量饮酒为诊断 ALD 的前提条件:ALD 患者通常有 5 年以上饮酒史,折合乙醇量 $\geq 40\text{g/d}$ (女性 $\geq 20\text{g/d}$);或最近 2 周内大量饮酒史,折合乙醇量 $> 80\text{g/d}$ [含酒饮料乙醇含量换算公式(g) = 饮酒量(ml) $\times$ 乙醇含量($\%$) $\times 0.8$]。应重视酒精性肝损伤的个体差异,除遗传易感性外,女性、营养不良或肥胖症、嗜肝病毒慢性感染、接触肝毒

物质、吸烟以及肝脏铁负荷过重者对乙醇的耐受性下降，因而他们更易发生肝损伤，特别是重症酒精性肝炎和肝硬化。

(2) 根据患者及其家属或同事饮酒史的回答来确定饮酒量有时并不准确：血清天门冬氨酸氨基转移酶（AST）与丙氨酸氨基转移酶（ALT）之比大于 2， γ -谷氨酰转肽酶（GGT）和平均红细胞容积（MCV）升高，禁酒后这些指标明显下降，有助于酒精性肝损害的诊断。

(3) ALD 的临床特征与其疾病分型有一定相关性：酒精性脂肪肝通常表现为无症状性轻度肝大，肝功能正常或轻度异常。酒精性肝炎往往存在肝脏和全身炎症反应，表现为发热、黄疸、肝大，偶可出现腹水、门脉高压相关性出血以及肝性脑病等失代偿期肝病征象，多有外周血白细胞总数增加；转氨酶增高但常小于 400U/L，否则需警惕合并药物性肝损伤、病毒性肝炎、缺血性肝炎。酒精性肝硬化的临床特征与其他原因肝硬化相似，酗酒史有助于其病因诊断。

(4) 影像学检查有助于发现弥漫性脂肪肝以及肝硬化和门脉高压相关的证据，并可提示有无肝静脉血栓形成、肝内外胆管扩张、肝癌等其他疾病。

(5) 肝活检有助于嗜肝病毒慢性感染的嗜酒者肝脏损伤病因的判断，可准确反映 ALD 的临床类型及其预后，并为激素治疗重症酒精性肝炎提供参考依据。ALD 的病理特点为大泡性肝脂肪变、肝细胞气球样变、Mallory 小体、中性粒细胞浸润，以及窦周纤维化和静脉周围纤维化。

(二) 病情评估

根据血清总胆红素和凝血酶原时间有助于判断 ALD 的严重程度，两者均在正常范围或仅有总胆红素轻度增高者为轻度，总胆红素明显升高（ $>85.5\mu\text{mol/L}$ ）但凝血酶原时间正常者为中度，总胆红素升高同时伴有凝血酶原时间延长 3 秒以上者则为重度。

对于酒精性肝炎，根据凝血酶原时间 - 总胆红素计算获得的 Maddrey 指数 [$4.6 \times$ 凝血酶原时间（秒）+ 血清胆红素（mg/dl）] 有助于判断酒精性肝炎患者的近期预后：大于 32 者 4 周内病死率高达 50% 以上，故又称重症酒精性肝炎（一旦有脑病者可属于重症酒精性肝炎）。

对于酒精性肝硬化，Child - Pugh 分级是评估患者预后的简单方法，终末期肝病预后模型（MELD）则不仅有利于判断 ALD 患，者的短期生存情况，还能判断肝移植等手术后的死亡风险。

六、治疗

(一) 戒酒和防治戒酒综合征

戒酒治疗是最重要的治疗。ALD 患者往往有酒精依赖，酒精依赖的戒酒措施包括精神治疗和药物治疗两方面。健康宣教是简便易行，可由肝病科医师和接诊护士实施。具体措施包括：教育患者了解所患疾病的自然史、危害及其演变常识，并介绍一些改变饮酒习惯及减少戒断症状的方法。尽管这些措施比较简单，但其对部分 ALD 患者减少饮酒量或者戒酒确实行之有效，且具有良好的费用效益比。作为精神治疗的替代选择，一些患者对鸦片受体拮抗剂等新型戒酒药物治疗有效。

戒酒过程中出现戒断症状时可逐渐减少饮酒量,并可酌情短期应用地西泮等镇静药物,且需注意热量、蛋白质、水分、电解质和维生素的补充。美他多辛可加速酒精从血清中清除,有助于改善酒精中毒症状和行为异常,并能改善戒断综合征。有明显精神或神经症状者可请相应专科医生协同诊治。

(二) 营养支持治疗

ALD 患者通常合并热量-蛋白质缺乏性营养不良,及维生素和微量元素(镁、钾和磷)的严重缺乏,而这些营养不良又可加剧酒精性肝损伤并可诱发多器官功能障碍。为此,ALD 患者宜给予富含优质蛋白和维生素 B 类、高热量的低脂软食,必要时额外补充支链氨基酸为主的复方氨基酸制剂。合并营养不良的重度酒精性肝炎患者还可考虑全胃肠外营养或进行肠内营养,以改善重症 ALD 患者的中期和长期生存率。

(三) 保肝抗纤维化

甘草酸制剂、水飞蓟宾、多烯磷脂酰胆碱、还原型谷胱甘肽等药物有不同程度的抗氧化、抗炎、保护肝细胞膜及细胞器等作用,临床应用可改善肝脏生化学指标。S-腺苷甲硫氨酸、多烯磷脂酰胆碱对 ALD 患者还有防止肝脏组织学恶化的趋势。保肝药物可用于合并肝酶异常的 ALD 的辅助治疗,但不宜同时应用多种药物,以免加重肝脏负担及因药物间相互作用而引起不良反应。秋水仙碱现已不再用于酒精性肝硬化的抗肝纤维化治疗,中药制剂在肝纤维化防治中的作用及安全性有待大型临床试验证实。

(四) 非特异性抗炎治疗

主要用于 Maddrey 判别函数 >32 和(或)伴有肝性脑病的重症酒精性肝炎患者的抢救。首选糖皮质激素泼尼松龙($40\text{mg}/\text{d} \times 28\text{d}$),旨在阻断或封闭重症酒精性肝炎患者肝内存在的级联瀑布式放大的炎症反应。对于合并急性感染(包括嗜肝病毒现症感染指标阳性)、胃肠道出血、胰腺炎、血糖难以控制的糖尿病患者,可考虑使用肿瘤坏死因子($\text{TNF}-\alpha$)抑制药——己酮可可碱(400mg ,每日3次,口服,疗程28d)替代激素治疗。有条件者亦可试用抗 $\text{TNF}-\alpha$ 的抗体英利昔单抗(infliximab)治疗。据报道,这些措施可使重症酒精性肝炎患者的近期病死率从50%降至10%。

(五) 防治并发症

积极处理酒精性肝炎和酒精性肝硬化的相关并发症,如食管胃底静脉曲张出血、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征、肝性脑病和肝细胞肝癌(HCC)。对酒精性肝硬化患者定期监测甲胎蛋白和B超有助于早期发现HCC,但这并不能改善ALD患者的生存率。合并慢性HBV、HCV感染者更易发生HCC,但抗病毒治疗对嗜酒者HCC的预防作用尚不明确。

(六) 肝移植

对于终末期ALD患者,肝移植术是较好的选择。在欧美,酒精性肝硬化是原位肝移植的主要适应证,术后1年生存率为66%~100%。ALD肝移植候选者的评估应谨慎,应由有经验的成瘾行为管理专家参与。在欧美,酒精性肝硬化是原位肝移植的主要适应证,术后1年生存率为66%~100%。戒酒至少3~6个月后再考虑肝移植,可避免无需肝移植患者接受不必要的手术;戒酒6个月后肝移植则可显著减少肝移植后再度酗酒的发生率。

七、预后

ALD 的预后取决于患者 ALD 的临床病理类型、是否继续饮酒, 以及是否已发展为肝硬化, 大脑、胰腺等全身其他器官的受损程度, 是否合并 HBV 和 (或) HCV 感染以及其他损肝因素。其中是否戒酒是决定预后的关键因素, 而酒精性肝炎的严重程度是影响患者近期预后的主要因素, 是否已发生肝硬化则是影响患者远期预后的主要因素。

(吴玉卓)

第二节 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除外过量饮酒和其他明确的损肝因素, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为病理特征的临床综合征。NAFLD 包括单纯性脂肪肝 (simple fatty liver, SFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 及其相关肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC), 它们的发病和胰岛素抵抗及遗传易感性关系密切, 随着肥胖和糖尿病患者的增多, NAFLD 已成为西方发达国家慢性肝病和肝功能试验异常的首要病因, 并呈现全球化和低龄化趋势。NAFLD 除导致肝病相关死亡外, 还可促进 2 型糖尿病和动脉粥样硬化的发生, 因此对人类健康和社会发展构成严重威胁。

一、流行病学

NAFLD 可累及不同种族、性别和年龄的个体, 其患病率与调查对象的职业、经济状况和生活方式有关。美国成人 NAFLD 患病率高达 33% (儿童为 10%), 其中非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 患病率推测为 3% ~ 5%; 意大利等国 NAFLD 患病率 20% ~ 25%; 亚洲国家 NAFLD 相对少见 (中国和日本患病率分别为 15% 和 14%, 儿童为 2% ~ 3%)。随着肥胖和代谢综合征在全球的广泛流行, 近 10 年 NAFLD 患病率成倍增长, 并呈低龄化趋势。

全球脂肪肝的流行主要与肥胖症的患病率迅速增长密切相关。NAFLD 的消长与近期体重改变关系密切, 腰围比体重指数 (body mass index, BMI) 更能准确预测脂肪肝, 内脏脂肪比臀部皮下脂肪与 NAFLD 关系密切。就肥胖对肝脏影响而言, 在相同 BMI 情况下, 亚洲人比欧美人有更多体脂含量且脂肪主要分布在腹部内脏。

二、发病机制

NAFLD 是遗传-环境-代谢应激相关性肝病, “二次打击”学说和“四步骤学说”可解释其复杂的发病机制。初次打击主要为胰岛素抵抗。胰岛素抵抗通过促进外周脂肪分解和高胰岛素血症引起肝细胞内脂肪储积而形成单纯性脂肪肝 (第一步), 而有脂肪变的肝脏对内、外源性损害因子敏感性增高。二次打击主要为反应性氧化代谢产物增多, 导致脂质过氧化伴细胞因子释放、线粒体解耦联蛋白-2 以及 Fas (膜受体, TNF- α 受体家族) 配体被诱导活化, 进而引起已发生脂肪变的肝细胞发生气球样变和炎症坏死, 即为脂肪性肝炎 (第二步)。炎症的持续存则激活肝脏星状细胞, 从而启动肝脏纤维增生, 形成肝纤维化 (第三步)。进展性肝纤维化及持续炎症坏死可导致肝小叶结构改建, 最终形成肝硬化 (第

四步)。

小肠细菌过度生长和肠黏膜屏障功能减退及其伴随内毒素产生增多,通过激活肝脏库普弗细胞、释放 $\text{TNF}-\alpha$ 等炎症因子促进脂肪性肝炎的发生和发展。此外,肝毒药物、缺氧、肝脏细胞色素 P450 (CYP) 2E1 表达增强,以及肝组织铁负荷过重和遗传易感性等因素,均可作为二次打击参与 NASH 的发病。

三、临床表现

(一) 肝病相关表现

大多数 NAFLD 无症状,或仅有非特异性症状如乏力,但其程度与肝组织学严重程度和分期无关。部分患者有右上腹部不适,在儿童患者更常见。

体检多见腰围增粗的内脏性肥胖,50% 以上肥胖患者可以有肝大,而有脾大者小于 25%。少数患者可出现蜘蛛痣、肝掌,发展到失代偿期肝硬化时可出现腹水、食管静脉曲张破裂出血或肝性脑病。

NAFLD 患者常见的生化异常是血清 ALT、AST 和 GGT 水平轻度增高持续半年以上。但肝酶水平与肝组织学改变的相关性很差,因而不能仅根据转氨酶增高与否诊断脂肪性肝炎。

(二) 原发疾病的表现

代谢综合征的表现包括:向心性肥胖(男性腰围 $>90\text{cm}$, 女性 $>80\text{cm}$), $\text{BMI} > 25$, 血压升高、血糖或糖耐量异常、血脂异常及尿酸增高等。在排除其他已知肝病后,NAFLD 是代谢紊乱患者脂肪肝和肝酶异常最常见的原因。大约有 20% NAFLD 患者在确诊时 BMI、血脂、血糖均处于正常范围,但他们在随后的 5~10 年内发生血脂紊乱、糖尿病、高血压、动脉硬化及其相关心脑血管疾病的发病率均显著高于对照人群。

四、辅助检查

(一) 人体学指标

疑似 NAFLD 患者需常规测量身高、体重、腰围和血压。身高和体重可用来计算 BMI 以明确有无体重超重和肥胖,而腰围可反映内脏性肥胖。此外,还需重视近期体重波动(每月体重下降 $>5\text{kg}$ 或半年内体重增加 $>2\text{kg}$) 和腰围变化对肝病的不良影响。

(二) 实验室检查

除了检查肝功能以及 HBV 和 HCV 现症感染指标外,疑似 NAFLD 患者应检测空腹血糖(如大于 5.6mmol/L 则须测餐后 2h 血糖)、血脂、尿酸及血红蛋白。必要时做胰岛素、C 肽以及 24h 尿液白蛋白定量等指标。

(三) 影像学检查

首选 B 超,必要时做肝脏 CT 检查。亚太地区 NAFLD 工作组建议具备以下 3 项腹部超声异常发现中的两项以上者可诊断为脂肪肝:①肝脏近场回声弥漫性增强(明亮肝),回声强于肾脏;②肝内管道结构显示不清;③肝脏远场回声逐渐衰减。

Fibroscan 是诊断慢性肝病肝纤维化比较可靠的方法,但肝脏脂肪变的干扰使其对于 NAFLD 患者肝纤维化的判断价值受到不利影响。

(四) 肝活检

肝活检在 NAFLD 诊断中的作用有争论。目前肝活检仅被推荐用于：①常规检查难以明确诊断的患者；②进展性肝纤维化的高危人群但缺乏临床或影像学肝硬化证据者；③入选临床试验的患者；④为其他目的而行腹腔镜检查（如胆囊切除术、胃捆扎术）的患者，此举旨在减少肝活检风险和增加依从性。此外，弥漫性脂肪肝伴有正常肝岛或局灶性脂肪肝难以与肝癌相鉴别者，亦可行肝活检组织病理学检查。

NAFLD 或 NASH 可导致肝硬化，但不要轻易将没有脂肪性肝炎组织学特征的隐源性肝硬化归因于 NAFLD 或 NASH，必须寻找有无其原因所致肝硬化的可能。

总之，对于存在代谢危险因素的患者，应通过肝功能试验和肝脏超声检查明确有无脂肪肝。对于肝功能异常和（或）影像学检查提示脂肪肝的患者，需做进一步的检查以明确 NAFLD 的诊断、寻找潜在代谢危险因素、排除其他疾病、分析 NAFLD/NASH 可能的严重程度（表 12-1）。

表 12-1 非酒精性脂肪性肝病诊断建议

明确 NAFLD 的诊断
腹部超声
腹部 CT，用于超声不能确诊时
肝活检（如果诊断仍不明确）
排除导致脂肪肝的其他原因
饮酒（女性每周乙醇摄入量需小于 70g 而男性需小于 140g/周）
HBV 和 HCV 现症感染
其他肝胆疾病
评估 NAFLD 的严重程度
临床指标：年龄（>50 岁），肥胖（BMI≥25kg/m ² ），葡萄糖耐量异常或糖尿病
肝活检：用于疑难病例的诊断，或存在进展性肝病的多项危险因素
肝功能检查及肝硬化并发症的监测
筛查代谢综合征
腰围（亚洲标准），身高和体重并计算 BMI
动脉血压
空腹血糖（FBG）和血脂
无糖尿病史者 FBG≥5.6mmol/L 须做糖耐量试验

五、诊断与鉴别诊断

(一) 诊断依据

NAFLD 的临床分型包括 SFL、NASH 和肝硬化。其诊断依据如下。

- (1) 每周饮酒中含乙醇量 <140g（女性 <70g/周）。
- (2) 除外药物、毒物、感染或其他可识别的外源性因素导致的脂肪肝。
- (3) 肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准。

(4) 无其他原因可解释的肝酶持续异常。

(5) 肝活检提示脂肪性肝病。

(6) 存在体重增长迅速、内脏性肥胖、空腹血糖增高、血脂紊乱、高血压病等危险因素。

具备上述第1~2项和第3及第4项中任一项者可能为NAFLD。具备上述第1项+第2项+第5项者可确诊为NAFLD,可根据肝活检改变区分SFL和NASH,结合临床诊断脂肪性肝硬化。同时具备第6项和(或)经相关处理后第3~4项指标改善者可明确NAFLD的诊断。亚太地区NAFLD工作组认为,对于排除其他损肝因素的脂肪肝患者,需高度怀疑NAFLD可能;对于不明原因的血清ALT升高者,如果影像学提示脂肪肝且存在代谢危险因素,那么NAFLD最有可能是其转氨酶异常的原因。

(二) 鉴别诊断

排除过量饮酒对于NAFLD诊断的影响,因为过量饮酒者的脂肪肝属于酒精性肝病(ALD)的范畴。将男性每日饮用乙醇 $<20\text{g}$ ($<140\text{g/周}$),女性每日饮用乙醇 $<10\text{g}$ ($<70\text{g/周}$)作为“非酒精性”肝病的诊断标准在亚太地区已成共识。

还应除外可导致脂肪肝的全身性疾病以及正在服用或近期曾经服用可致ALT和GGT升高的药物(包括中药)的患者。

在将肝功能异常归结于NAFLD之前,需排除所有常见的(乙型肝炎、丙型肝炎)和少见的(自身免疫性肝病、Wilson病、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症)肝病,以及肝脏恶性肿瘤、感染和胆管疾病。然而对于肝酶异常的血清HBsAg阳性患者,若其HBV-DNA滴度低于 10^4 拷贝/ml且存在代谢危险因素时,则肝酶异常可能是由脂肪肝所致。

六、治疗措施及疗效评估

NAFLD的主要死因为动脉硬化性血管事件,而肝病相关死亡几乎仅见于NASH并发肝硬化者。为此,NAFLD治疗的首要目标是控制代谢紊乱,防治糖尿病和心脑血管事件;其次目标为逆转肝细胞脂肪变,减少胆囊炎和胆结石的发生;附加要求为防治NASH,阻止肝病进展、减少肝硬化和HCC的发生。

(一) 治疗措施

治疗措施包括:①健康宣教提高认识,改变不良生活方式;②纠正潜在的危险因素,控制体重/减少腰围、降低血糖和血压、调整血脂;③减少或避免“二次打击”,必要时应用保肝药物防治脂肪性肝炎;④肝移植治疗NASH相关终末期肝病,但仍需加强代谢紊乱的控制。

1. 改变生活方式 目前最有效的方法是改善生活方式。通过节制饮食和增加运动等措施降低体重、纠正血脂紊乱和糖尿病,是治疗NAFLD的一线措施和最为重要的治疗方法。

(1) 饮食治疗:现有的饮食干预措施包括控制总热量摄入、膳食脂肪以不饱和脂肪酸为主,碳水化合物以慢吸收的复合糖类和纤维素为主。最近一项荟萃分析表明,饮食指导确实可使肥胖患者体重有所下降,然而在停止饮食干预后患者体重往往逐渐反弹。

(2) 运动治疗:中等量的有氧运动对改善胰岛素抵抗和代谢综合征均有益处。体育锻

炼可以避免肌肉萎缩,并通过选择性减少内脏脂肪而降低体重。众多研究显示,多数 NAFLD 患者只要有一定程度的体重下降,往往就伴有肝脏生化指标和超声影像学改善,然而体重下降对肝组织学改变的影响尚需进一步证实。

2. 药物治疗 药物治疗主要针对肥胖症、糖脂代谢紊乱和高血压。理想的药物治疗应明确疗程、停药后疗效持续,以及很好的安全性和费用效益比。初步临床试验发现一些药物很有希望,但需通过随机双盲安慰剂对照的多中心临床试验,以足够长的疗程和明确的组织学终点来确认其疗效。

(1) 胰岛素增敏剂:多项非对照临床试验显示,二甲双胍可显著降低 NAFLD 患者血清 ALT 水平,但有报道发现在肝组织学改善方面与维生素 E 组、安慰剂组均无显著差异。另有研究报道,所有肝组织学改善者均伴有体重下降,提示二甲双胍对 NASH 的疗效部分来自其胃肠道副作用和辅助减肥作用。

皮格列酮和罗格列酮是过氧化酶增殖物激活受体 (PPAR) γ 的激动剂,主要通过作用于前脂细胞而改善胰岛素抵抗,可能有助于 NASH 患者血清转氨酶和肝组织学的改善。但其疗效尚需通过大样本随机对照临床试验来证实,该类药物的缺点为体重增加、心血管疾病危险性增加以及治疗费用较高。

(2) 抗氧化及抗炎治疗:这类治疗包括抗氧化剂 [维生素 E 和 (或) 维生素 C, 谷胱甘肽前体、 β -甜菜碱,普罗布考]、针对 TNF- α 的药物 (如己酮可可碱) 以及益生元和益生菌 (预防肠道细菌过度生长,从而减少肠道内毒素的产生及其相关肝脏氧化应激和炎症损伤)。此外,亦有研究探讨非特异性保肝药物 (熊去氧胆酸) 等对 NASH 的治疗效果;尽管许多小型开放试验显示这些药物可使血清 ALT 水平下降,甚至使肝组织学损伤减轻,然而至今尚无大样本长疗程的有安慰剂对照的随机试验证实某药对 NASH 有肯定的疗效。

(3) 他汀类降脂药物:对于有心血管疾病危险因素患者,他汀为降低血液低密度脂蛋白胆固醇的标准治疗药物,没有肝病的患者应用他汀相对安全。当前虽然缺乏肝病患者他汀安全性治疗的足够数据,但不明原因性血清转氨酶持续增高和 NAFLD 患者可安全使用他汀,且他汀对 NAFLD 本身可能还有治疗作用。目前认为,他汀所致孤立性无症状性转氨酶轻度升高 ($< 120\text{U/L}$) 通常无需停药,而合并慢性活动性肝炎以及不明原因转氨酶升高和 NAFLD 的高脂血症患者亦可在保肝药物基础上应用常规剂量的他汀。

3. 减肥手术 病态肥胖患者通过严格的膳食、运动和药物治疗后,如仍未达到有效减重和减轻并发症的目的,可考虑腹腔镜下行可调节胃部绷扎术和 Roux Y 胃部旁路术等减肥。减肥手术具有迅速见效和效果持久的特点,是重度肥胖的 NASH 患者当前最佳治疗选择。减肥手术的优点为在改善胰岛素敏感性和减少代谢综合征和糖尿病相关风险的同时,可减轻甚至逆转 NASH 和肝纤维化,并显著改善患者社会心理功能和生活质量。因不同减肥手术的疗效及并发症有一定差异,医患对此应有充分认识,严格选择适应证及手术方法,并关注体重快速下降和营养不良对肝脏的不良影响。

(二) 疗效评估

NAFLD 的治疗效果及安全性应综合评估,不能仅仅限于肝酶和肝脏脂肪沉积是否好转,而更应看重糖脂代谢紊乱和心脑血管事件的防治。除需在药物治疗期间进行评估外,对于仅需改变生活方式等非药物治疗者亦需坚持长期随访 (表 12-2)。

表 12-2 NAFLD 的长期随访指标

每半年一次
人体学指标（体重、腰围、血压，计算 BMI）
肝功能酶学指标（ALT、AST、GGT、ALP）
血脂全套（包括三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇）
空腹血糖，如果 FBG > 5.6mmol/L 则做糖耐量试验
每年 1 次
肝脏和腹部内脏 B 超
心电图
眼底镜评估动脉硬化程度，必要时做颈动脉超声波检查

七、预后

单纯脂肪肝常呈静止状态，随访 10~20 年肝硬化发生率仅 0.6%~3%，而 NASH10 年内肝硬化发生率高达 15%~25%。NASH 患者肝纤维化进展速度慢，发展至肝硬化需时较长。NASH 相关肝硬化预后与其他原因肝硬化相似，30%~40% 患者终将死于肝病，年老及代谢综合征可能使其更易发生肝衰竭和 HCC。来自中国大陆、香港、台湾的资料显示，与西方国家和日本相比，中国成人 NAFLD 患者中 NASH 比例低，NASH 患者的肝脏炎症和纤维化程度轻且很少合并肝硬化，至今尚无 NAFLD 相关肝衰竭和 HCC 的报道。

即使是体重、血脂、血糖均正常的 NAFLD 患者，随访过程中糖脂代谢紊乱和冠心病发病率亦显著增高；不明原因的肝酶持续异常者（NAFLD 可能）10 年内糖尿病和冠心病发病率显著增加。

（吴玉卓）

第十三章 自身免疫性肝病

第一节 自身免疫性肝炎

AIH 是一种累及肝实质的慢性特发性炎症性疾病。AIH 可以发生在所有的种族及地域,在西欧和北美国家的人群中, AIH 的患病率为 $(0.1 \sim 1.2) / 10$ 万人,在日本为 $(0.015 \sim 0.08) / 10$ 万人,我国尚未见有流行病学调查数据报道。AIH 多见于女性,男女比为 1 : 3.6。AIH 可见于任何年龄的人群,但青少年相对多见,大约 50% 的患者年龄可介于 10 ~ 20 岁之间。

一、病因及发病机制

1. 自身免疫反应的改变 AIH 患者血清中可以检测出多种自身抗体,血清中多克隆 γ -球蛋白水平显著增高,这些自身免疫现象提示 AIH 的发生与自身免疫功能障碍有密切关系。当机体免疫耐受性出现障碍,体内的抑制性 T 细胞对 B 细胞失去调控作用,则 B 细胞就对肝细胞核的多种成分、细胞支架、肝去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR)、细胞色素 P450 酶、可溶性肝抗原等自身组织成分产生抗体,这些自身抗体直接对多种肝的靶组织发生免疫反应,从而导致肝的损伤。另外由于免疫耐受的破坏,激活的 CD_4^+ T 细胞 (包括 Th1 和 Th2) 通过 T-B 细胞膜的直接接触以及释放细胞因子刺激 B 细胞产生针对自身抗体,此外细胞因子还通过激活 CD_8^+ T 细胞介导 ADCC 效应杀伤肝细胞,激活 TNF 或 Fas 系统介导肝细胞凋亡,激活星状细胞促进肝纤维化的发生。

2. 遗传易感性 已知 AIH 的易感性与 MHC 编码 HLA 的基因有比较密切的关系。HLA-B8, HLA-DR3 以及 HLA-DR4 是 AIH 的危险因子。在英国和美国的白种人 AIH 患者中,HLA-DR3 或 HLA-DR4 患者占 84%。在日本患者中,HLA-DR4 的相关危险性最高。AIH 患者伴有抑制性 T 淋巴细胞功能的缺陷,研究发现这种抑制性 T 淋巴细胞功能的缺陷与 MHC 基因位点也有连锁关系,即与 HLA-A1、B8、DR3 单体型有明显的相关性。

3. 潜在的激发因素 AIH 的发生必须有抗原的激活,病毒 (如 HBV、HCV、EB 病毒、麻疹病毒等) 在激发免疫反应方面比较肯定。病毒抗原表位通过“分子模拟” (molecular mimicry) 和某些肝抗原具有相同的决定簇而导致交叉反应,导致自身免疫性肝病。如 HCV 感染的部分患者血清中可检测到多种非特异性自身抗体,据推测很可能 HCV 的感染刺激了肝细胞膜表面的某些分子表达,改变了肝细胞膜上的蛋白质成分所致。生物、物理或化学因素也能激发自身抗原的改变。有些药物作为一种半抗原,进入人体后与体内组织中的某种蛋白质结合而形成复合物,后者即可成为抗原,与自身组织产生相应的自身抗体而发生自身免疫反应,诱发组织的损伤。药物甲基多巴、呋喃妥因、双氯芬酸、米诺环素、干扰素、卡马西平等可以诱发自身免疫性肝损害,其肝组织病理改变类似于慢性活动性肝炎。

二、临床表现

1. 起病和病程 AIH 常呈慢性迁延性病程,多数患者起病比较缓慢,随着病情的进展,晚期可出现肝硬化和门静脉高压,部分患者亦可急性起病,大约有 25% 的患者发病时类似急性药物性肝炎如发热、黄疸等,反复发作时才被诊断。多数起病时无特异性症状,易误诊为其他疾病,等到出现持续性黄疸,并经肝功能和血清自身抗体的检测后,才诊断本病。

2. 主要症状和体征 AIH 患者症状与慢性肝炎相似,常见的症状有乏力、食欲减退、恶心、厌油腻食物、腹胀等,有时可伴间断发热、上腹或肝区疼痛、关节痛、肌痛,女性患者月经不调或闭经者比较常见。黄疸在 AIH 病程中比较常见,约 1/3 患者以急性黄疸性肝炎为表现,偶以暴发性肝衰竭为表现,黄疸多为轻度或中度,重度黄疸比较少见,约有 20% 的患者可以不出现黄疸。患者可伴有肝脾大、蜘蛛痣和肝掌,进展到肝硬化时,还可出现腹水和下肢水肿等。

3. 肝外表现 AIH 患者常伴有肝外的临床表现,这是与病毒性慢性肝炎的不同之处。AIH 患者的肝外表现有以下几方面。①关节疼痛:受累关节多为对称性、游走性,可反复发作,但无关节畸形。②皮肤损害:可有皮疹、皮下出血点或瘀斑,亦可出现毛细血管炎。③血液学改变:常有轻度贫血,亦可有白细胞和血小板减少,其原因可能与脾功能亢进或产生抗白细胞和血小板的自身抗体有关。有些患者可能出现 Coombs 试验阳性的溶血性贫血,但并不多见。少数患者还可伴有嗜酸性粒细胞增多。④胸部病变:可出现胸膜炎、肺不张、肺间质纤维化或纤维性肺炎,亦出现肺动、静脉瘘或肺动脉高压。⑤肾病变:可出现肾小球肾炎和肾小管酸中毒。肾活检组织学检查时,除了显示有轻度肾小球肾炎外,在肾小球内还可见有免疫球蛋白复合物沉积,复合物中含有核糖核蛋白和 IgG。⑥内分泌失调:患者可有类似 Cushing 病体征,如皮肤紫纹、满月脸、痤疮、多毛等。亦可出现桥本甲状腺炎、黏液性水肿或甲状腺功能亢进。还可伴有糖尿病。男性患者可以出现乳房增大,女性患者则常有月经不调。⑦风湿性疾病:AIH 患者伴有风湿病者并不少见,如干燥综合征、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等。⑧部分患者可伴有溃疡性结肠炎。

三、分型

1. AIH1 型 AIH1 型为经典型 AIH,此型在 AIH 中最为多见,占全部 AIH 的 70% 左右。70% 患者为女性,发病年龄高峰为 16~30 岁,但是 30 岁以上的患者仍占 50% 左右。约 48% 的此型患者伴有其他与自身免疫有一定关系的疾病,如自身免疫性甲状腺炎、滑膜炎、溃疡性结肠炎等。血清中的自身抗体主要为抗核抗体 (ANA) 和 (或) 抗平滑肌抗体 (SMA),同时可能伴有抗中性粒细胞胞浆抗体 (pANCA)。AIH1 型起病常较缓慢,急性发病者很少见,大约有 25% 的此型患者在确诊时已发展到肝硬化阶段。

2. AIH2 型 此型比较少见,在西欧的 AIH 患者中此型约占 20%,在美国 AIH 患者中大约只占 4%。亦以女性患者为主,起病年龄较小,多见于 10 岁左右的儿童。常伴有糖尿病、白斑病、自身免疫性甲状腺炎、特发性血小板减少性紫癜、溃疡性结肠炎等肝外病变。自身抗体主要为抗肝肾微粒体抗体 (LKM-1) 和抗肝细胞溶质蛋白抗体 (LC-1)。病情发展较快,暴发性肝炎比较多见,发展为肝硬化危险性高。

3. AIH3 型 此型的患病率低于 AIH2 型,大约只有 10%。患者亦以女性为主,约占

90%。起病年龄常介于20~40岁之间。此型血清中的自身抗体主要为抗可溶性肝细胞抗体(SLA)和抗肝胰抗体(LP),目前认为抗SLA抗体和抗LP抗体可能是同一种自身抗体,称之为抗SLA/LP抗体。

在上述3种亚型中,AIH1型和2型之间的区别比较显著,除了标记性抗体明显不同、互相很少重叠外,2型患者的发病年龄小,病情进展快,发展成肝衰竭及肝硬化的机会大,对肾上腺皮质激素的治疗反应不如1型明显。对于AIH3型的争议较多,其主要原因是此型的临床表现、血清中检出的自身抗体谱以及对药物治疗的效果均与AIH1型基本相同,因此不少学者认为AIH3型可归属于AIH1型。

四、实验室检查和辅助检查

1. 血生化检查 转氨酶水平持续或反复增高,常为正常值的3~10倍以上,急性期多为ALT水平高于AST,慢性期多为AST水平高于ALT。清蛋白水平正常或降低, γ -球蛋白水平增高更为突出,以IgG水平增高最为明显,其次为IgM和IgA,血清胆红素水平常升高,多呈轻度或中度。碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转肽酶水平可轻度升高,肝合成功能严重受损时则表现为低蛋白血症和凝血酶原时间延长。

2. 免疫血清学检查 大多数患者有高丙种球蛋白血症,血清IgG水平明显升高。多种自身抗体阳性为本病特征。①ANA阳性,见于60%~80%的AIH患者,而且抗体滴度较高,成人常常大于1:160,儿童大于1:80,但ANA对AIH的特异性不高,它也常可以出现于其他自身免疫性肝病(如PBC)和其他结缔组织病(如系统性红斑狼疮)。②抗SMA阳性:SMA被认为是AIH1型的标记性抗体,对临床诊断有较大的意义,如果患者ANA和SMA阳性,而且滴度较高,同时伴有肝功能试验异常,则对AIH1型的诊断十分有利。与ANA一样,当免疫抑制药治疗而病情缓解后,SMA滴度也常常随之降低,甚至消失。少数PBC、病毒性肝炎、风湿病以及传染性单核细胞增多症患者亦可以出现低滴度的SMA。③LKM(肝-肾微粒体)抗体:95%~100%的AIH₂型患者LKM-1抗体阳性。④LC-1(肝细胞溶质-1)抗体:被认为是AIH2型的另一种标记性自身抗体。在LKM-1抗体阳性的AIH₂型患者中,LC-1抗体的阳性率约为50%。在LC-1抗体阳性的患者中,70%左右的患者可以检出LKM-1抗体,显示LC-1和LKM-1抗体之间有密切的关系。LC-1抗体多出现在年轻患者,患者的血清转氨酶水平往往较高,丙型肝炎病毒感染与LKM-1抗体有一定关系,但与LC-1抗体无关,因此对诊断AIH,抗LC-1抗体的特异性优于LKM-1抗体。⑤SLA/LP(肝-胰自身抗体):抗SLA/LP抗体被认为是AIH3型的标记抗体。用ELISA法检测大约75%的抗SLA/LP抗体阳性的患者中,同时伴有SMA和AMA抗体,但不伴有ANA和LKM-1抗体。⑥ANCA(抗嗜中性细胞浆抗体):从AIH1型患者中检测的pANCA的靶抗原主要为组织蛋白酶G,少数是乳铁蛋白。除AIH外,在韦格纳肉芽肿、PSC、系统性血管炎、溃疡性结肠炎等患者的血清中也可以检出ANCA,所以,这一自身抗体对AIH并不特异。有人认为pANCA主要见于AIH1型患者,虽然在AIH患者可以伴有高滴度的pANCA,但后者与患者血清转氨酶和 γ 球蛋白水平并不平行。还有人认为ANCA阳性的AIH患者,其病情往往较重。

3. 影像学检查 超声检查是最常用于检查AIH的影像学方法,其优点是简便无创、费用相对便宜,可动态观察肝的变化。AIH发生肝纤维化时,肝呈弥漫性病变、肝包膜欠光

滑、肝内血管显示不清晰、肝体积缩小、肝右叶斜径小于 110mm、门静脉压升高、肝门静脉内径 $\geq 13\text{mm}$ 、脾可增大,胆管系统也常受累,胆囊壁可增厚、模糊,回声增强,胆囊腔内可见息肉或结石。

五、诊断

1999 年国际 AIH 小组 (international auto-immune hepatitis group, IAIHG) 对 AIH 诊断的描述性标准和诊断评分系统进行了修订,以更好地指导科研和临床工作。2008 IAIHG 推出了 AIH 简化的评分系统,此方法简便可行,主要用于临床工作,对伴有免疫学改变的 AIH 患者特异性高,对自身抗体阴性的患者容易漏诊。2010 年美国肝病研究协会 (AASLD) 制定了关于 AIH 描述性的诊断标准。明确诊断如下。①肝组织学:中度或重度的界板炎症,伴或不伴小叶性肝炎,中央汇管区桥接坏死,同时不伴有胆管病变、肉芽肿或提示其他病因的主要变化;②血清生化学:转氨酶异常,尤其在 ALP 轻微升高时,血清 α_1 -抗胰蛋白酶、铜蓝蛋白正常;③血清免疫学方面:球蛋白、 γ -球蛋白或 IgG 大于正常上限的 1.5 倍;④血清自身抗体:ANA 或 SMA 或 LKM-1 滴度大于 1 : 80,较低滴度也许在儿童患者中有意义;⑤病毒标志物:HAV、HBV、HCV 现症感染的标志物阴性;⑥与其他病因相关的因素:每日饮酒量 $< 25\text{g/L}$ 、近期末使用肝毒药物。

可能诊断如下:①肝组织学同上;②血清生化学与确诊诊断的描述性诊断相同,但是包括血清铜及铜蓝蛋白异常的患者,其条件是 Wilson 病通过其他检查排除;③血清免疫学:任何程度的球蛋白、 γ -球蛋白或免疫球蛋白升高;④血清自身抗体:ANA 或 SMA 或抗 LKM-1 滴度大于 1 : 40 (成人)或其他自身抗体阳性;⑤病毒标志物:与确诊诊断的描述相同;⑥与其他病因相关的因素:每日饮酒 $< 50\text{g/L}$ 、近期末使用肝毒性药物。每日饮酒 $> 50\text{g/L}$ 、或近期使用过潜在肝毒性药物的患者,若戒酒后或停用肝损害药物后,仍有持续性肝损害时,仍需考虑 AIH。对于临床、实验室、血清学或组织学表现较少或不典型的病例诊断困难,可以应用 AIH 诊断评分系统进行评估。

六、治疗

研究发现,未治疗的 AIH 患者 5 年、10 年的生存率分别为 50%、10%,不论有无典型的临床症状,治疗都必须早期给予。

1. 治疗指征 AIH 治疗的绝对指征为:①血清的 $\text{AST} \geq 5\text{ULN}$,同时 γ -球蛋白 $\geq 2\text{ULN}$;②持续的血清 $\text{AST} \geq 10\text{ULN}$;③组织学表现为桥接样坏死或多腺泡坏死。相对治疗指征:不同程度临床表现、血清生化学异常 (转氨酶或球蛋白水平升高) 及肝组织炎症坏死 (界面炎),但未达到绝对治疗指征者。

2. 治疗药物 免疫抑制药是目前首选治疗 AIH 的药物,最常见的免疫抑制药为糖皮质激素,泼尼松或泼尼松龙治疗是 AIH 一种有效的治疗,主要作用机制为抑制细胞因子和黏附分子的产生而抑制淋巴细胞活性。可单独应用或联合硫唑嘌呤联合应用。80% 的 AIH 患者治疗 3 年内可获得临床、实验室、组织学的缓解,10 年和 20 年预期生存期延长超过 80%。79% 的患者肝纤维化程度减轻或肝纤维化进程被阻止,低于 5% 的 AIH 患者最终发展为静脉曲张、肝衰竭等终末期肝病需进行肝移植。但是 13% 的患者发生与治疗药物相关的严重不良反应,9% 的患者治疗失败,13% 的患者无完全应答,50% ~ 86% 患者停药后复发。