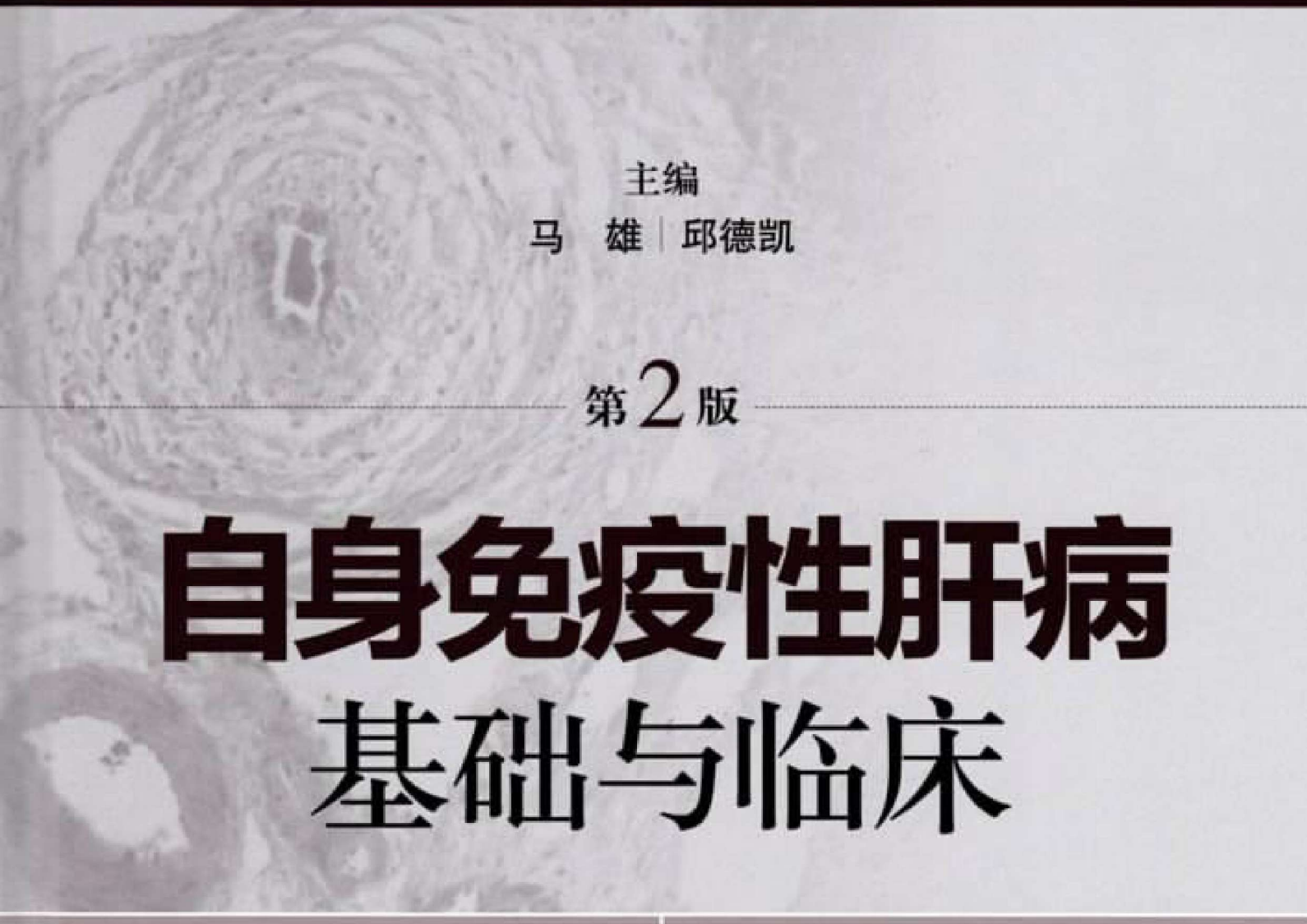




主编

马 雄 | 邱德凯

第2版

自身免疫性肝病 基础与临床

AUTOIMMUNE
LIVER DISEASES—BASIC
AND CLINICAL
ADVANCES



上海科学技术出版社

主编
马 雄 | 邱德凯

自身免疫性肝病 基础与临床



第2版



上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

自身免疫性肝病基础与临床 / 马雄, 邱德凯主编.
—2版. —上海: 上海科学技术出版社, 2018. 8
ISBN 978-7-5478-4123-5

I. ①自… II. ①马… ②邱… III. ①自身免疫病—
肝疾病—诊疗 IV. ①R575-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第154304号

自身免疫性肝病基础与临床
主编 马 雄 邱德凯

上海世纪出版(集团)有限公司 出版、发行
上 海 科 学 技 术 出 版 社
(上海钦州南路71号 邮政编码200235 www.sstp.cn)
浙江新华印刷技术有限公司印刷
开本 787×1092 1/16 印张 17.5 彩页 6
字数 380千字
2006年1月第1版
2018年8月第2版 2018年8月第2次印刷
ISBN 978-7-5478-4123-5 / R·1682
定价: 98.00元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题, 请向工厂联系调换

内容提要



《自身免疫性肝病基础与临床》于 2006 年出版，是国内第一部有关自身免疫性肝病的专著，广受业界专家和读者的好评。本次修订，在综合了近年来国际最新研究进展、欧美肝病学会共识指南的基础上，结合我国人群的自身特点，对第一版内容进行了全新修改和补充。

本书主要就自身免疫性肝病的发病机制、遗传易感性、临床表现和特点、诊断和治疗，以及其他肝病的自身免疫性表现等进行了深入介绍；着重补充了自身免疫性肝炎及自身免疫性肝炎-原发性胆汁性胆管炎重叠综合征的诊断标准和最新研究成果，添加了胆汁淤积发生机制、IgG4 相关硬化性胆管炎、自身免疫性肝病合并系统性自身免疫疾病等内容。同时，还收录了 2015 年我国首次发布的四部自身免疫性肝病诊疗共识，便于读者查阅。

本书视角独特，内容新颖实用，适合内科医师，尤其是消化内科、肝病专科临床医师及科研工作者和研究生阅读参考。

作者名单



主 编

马 雄 邱德凯

学术秘书

王绮夏

编写者

(以姓氏笔画为序)

马 雄	王建设	王昭月	王绮夏	尤征瑞	卞兆连
华 静	孙春燕	杨 月	李 博	李艳梅	连 敏
肖 潇	邱德凯	张 珺	张海燕	陆 怡	陈晓宇
陈尉华	苗 琪	侯嘉杰	夏 强	唐茹琦	阎 俐
		魏 珏	魏怡然		

主编介绍



马 雄
医学博士
主任医师
博士研究生导师

国家杰出青年科学基金获得者、百千万人才工程国家级入选者、上海交通大学特聘教授、享受国务院特殊津贴专家。现任上海市消化疾病研究所副所长，上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科副主任。兼任国际自身免疫性肝炎工作组（IAIHG）成员、中华医学会肝病学会分会委员、上海市医学会肝病专科委员会委员。承担国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金国际合作与交流项目和多项面上项目。入选上海市浦江人才、上海市优秀学术带头人和上海市领军人才等。在 *Gut*、*Hepatology* 等杂志发表 SCI 论著 40 余篇。担任 *Journal of Hepatology*、*Journal of Autoimmunity*、*Journal of Digestive Diseases*、*Journal of Clinical and Translational Hepatology* 等国际期刊编委。

擅长疑难肝胆疾病特别是自身免疫性肝病的诊治，特别注重转化医学研究，研究方向主要为肝脏免疫微环境的调控。2015 年牵头撰写我国首部自身免疫性肝炎共识意见，并参与另三部共识意见的撰写；受邀参加国际自身免疫性肝炎工作组（中国仅 2 人），并参与发起“原发性胆汁性肝硬化”更名为“原发性胆汁性胆管炎”的倡议，得到国际肝病界的广泛响应。



邱德凯
教授
主任医师
博士研究生导师

1965年毕业于上海第一医学院（医疗系）。毕业后一直在上海交通大学医学院附属仁济医院消化科工作。享受国务院特殊津贴专家。担任上海市卫生专业技术二级岗位（二级教授）、上海市医学会资深会员。历任上海市消化疾病研究所所长、仁济医院消化科主任、卫生部消化内科重点实验室副主任及上海市消化学会副主任、上海肝病研究中心副主任、上海市消化疾病专家诊治中心副主任、国际外科和消化内科医师协会（IASG）上海分部消化内科主席、上海市医师协会消化内科医师分会顾问和上海市医学会消化病学分会自身免疫性肝病学组顾问等。

曾分别于1985年和1988年在日本千叶大学和山形大学消化科研修，1990年和1997年美国科罗拉多大学医学院消化科和器官移植中心访问学者。指导博士后、博士和硕士研究生20余位。曾先后作为主要负责人承担国家中医药管理局（国家“七·五”公关课题）基金项目、国家自然科学基金项目（4项）、卫生部科学研究基金项目（2项）、上海市科学技术委员会基金项目、上海市教育委员会科技发展项目（2项）、上海市卫生局科研基金项目（2项）、上海市高等教育局课题项目、上海市医学发展基金重点研究项目、上海市消化内科重点学科项目和上海市临床医学中心（消化学科）基金项目等，并获得了上海市消灭血吸虫



病个人奖章一枚，上海市重大成果奖三等奖，卫生部科技成果奖二、三等奖，上海市科学技术进步成果奖三等奖（4 项）及第三届上海医学科技奖三等奖等。

曾在冬虫夏草脂质体治疗慢性肝病、肝硬化合并难治性大腹水和自身免疫性肝病等方面在国内做了较深入而领先的研究。主编《慢性肝病临床并发症：现代治疗概念》《自身免疫性肝病基础与临床》《消化病特色治疗技术》和《难治性消化系统疾病》，副主编《临床肝胆系病学》《胃肠病学和肝病学（基础理论和临床进展）》及《内科疾病影像学与内镜图谱》，并参编 20 余本专著。已发表论著〔第一作者和（或）通讯作者及共同作者〕180 余篇，并担任《国际消化病杂志》主编，*Journal of Digestive Diseases* 资深编委，《中华消化杂志》、*Chinese Medical Journal*、《胃肠病学》《肝脏》和《上海医学》等期刊编委。

前言



《自身免疫性肝病基础与临床》自 2006 年出版以来，得到临床医师、医学科研工作者及患者的各方好评，使编者深受鼓舞。近 10 年来，国内外相关领域课题组在动物模型、免疫及遗传学发病机制、血清自身抗原及抗体检测、大规模流行病学调查、诊断标准的建立及更新与验证、肝组织学特征性表现的归纳、药物治疗应答、相关伴发症状的处理和长期预后随访等方面做了大量研究工作。国际自身免疫性肝炎工作组、美国肝病学会、欧洲肝病学会和英国胃肠病学会均已更新了各自的诊疗指南。为了更好地适应广大临床医师、医学生、科研工作者和患者的需要，编者们综合近年国际研究进展、欧美肝病学会共识指南，并结合中国人的自身特点，对第一版进行了重要的补充和修改，将上海交通大学医学院附属仁济医院马雄教授课题组牵头开展的关于自身免疫性肝炎以及自身免疫性肝炎 - 原发性胆汁性肝硬化（现已更名为“原发性胆汁性胆管炎”）重叠综合征诊断标准的国内多中心临床研究结果补充进相关章节，并添加了胆汁淤积发生机制、IgG4 相关硬化性胆管炎、自身免疫性肝病合并系统性自身免疫疾病等临床实用章节，目的在于使更多的患者能及早明确诊断，从而接受适当治疗，改善长期预后。

本书修订过程中，得到了各位参编专家、教授的大力支持，谨此一并致以衷心感谢！编撰过程中难免有不足之处，敬请同道批评指正，不断提高我国自身免疫性肝病的诊疗水平。

马 雄 邱德凯

2018 年 3 月

目 录



第一章 • 总论	001
第一节 • 自身免疫性肝病：现状与未来	002
第二节 • 自身免疫性肝病的免疫学检查	005
第三节 • 自身免疫性肝病的组织病理学	011
第四节 • 自身免疫性肝病动物模型	021
第二章 • 自身免疫性肝炎	029
第一节 • 发病机制	030
第二节 • 遗传易感性研究	038
第三节 • 流行病学、自然史、临床特点、诊断和分类	044
第四节 • 药物治疗	052
第三章 • 原发性胆汁性胆管炎	061
第一节 • 发病机制	062
第二节 • 免疫遗传学研究	067
第三节 • 流行病学、自然史、临床表现和诊断	076
第四节 • 药物治疗	089
第四章 • 原发性硬化性胆管炎	099
第一节 • 发病机制	100
第二节 • 免疫遗传学机制	104

第三节·流行病学、自然史、预后模型、临床表现和诊断	109
第四节·治疗	121
第五章·IgG4 相关硬化性胆管炎	127
第一节·发病机制	128
第二节·流行病学、自然史、临床表现和诊断	131
第三节·治疗	139
第六章·自身免疫性肝病中的特殊问题	143
第一节·自身免疫性肝病重叠综合征	144
第二节·儿童自身免疫性肝病	150
第三节·自身免疫性肝病和肝脏肿瘤	159
第四节·自身免疫性肝病肝移植	167
第五节·胆汁淤积性肝病相关合并症	179
第六节·自身免疫性肝病合并病毒性肝炎的处理	193
第七节·自身免疫性肝炎与药物性肝损伤的鉴别诊断与治疗	202
第八节·自身免疫性肝病合并系统性自身免疫性疾病	213
附 录·我国的自身免疫性肝病诊治共识	225
附录一·自身免疫性肝炎诊断和治疗共识（2015）	226
附录二·原发性胆汁性肝硬化（原发性胆汁性胆管炎）诊断和 治疗共识（2015）	241
附录三·原发性硬化性胆管炎诊断和治疗专家共识（2015）	249
附录四·胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识（2015）	258

第一章



总 论

第一节 自身免疫性肝病：现状与未来

随着乙型肝炎疫苗全民接种、血液制品管理规范化和抗病毒药物的发展，我国乙型肝炎、丙型肝炎等病毒感染性肝病已得到有效控制。非病毒性肝病的重要成员——自身免疫性肝病的诊治成为肝病领域的突出问题之一。自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一组由异常自身免疫介导的肝胆炎症性损伤，包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)和IgG4相关硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)等。此外，这些疾病中任意两者同时出现时称为重叠综合征，以AIH-PBC重叠综合征最为多见。

自身免疫性肝病诊治研究的重要之处在于早期诊断和治疗可显著改善患者预后及其生活质量，对降低我国疾病负担、改善人民健康具有重要的现实意义和社会影响。遗传易感个体在环境等因素的诱发下发病。但自身免疫性肝病的各种疾病在自身免疫的攻击对象、免疫应答类型和临床表现等方面均有各自的特点。

AIH以自身免疫细胞攻击肝细胞为主，血清自身抗体阳性、转氨酶和免疫球蛋白G水平升高为其特点，肝组织学上以中度、重度界面性肝炎为主要特点。由于AIH缺乏特异性临床表现和生化指标，其临床诊断仍存在一定困难。国际自身免疫性肝炎工作组(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)分别于1993年和1999年制定并更新了AIH的描述性诊断标准和诊断积分系统。2008年IAIHG提出了AIH的简化诊断标准，其初衷是制定一种更适合日常临床工作的积分系统，从而区别于主要用于科研的传统诊断积分系统。此外，由于AIH发病特点(慢性、急性)、病程(早期、进展期)、发病人群(儿童、老年)和伴发疾病(重叠综合征、合并病毒性肝炎、脂肪性肝病)等方面的不同，可表现出很大的异质性，给临床诊治带来许多问题。2015年，欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)更新了关于自身免疫性肝炎的临床实践指南。

PBC主要影响小叶间胆管，以非化脓性、肉芽肿性、淋巴细胞性小胆管炎和血清抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性为特点。2015年，国际学术界建议将病名从“原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)”更改为“原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)”，以便准确地反映疾病特点，有利于缓解患者的精神负担。同时，仍保留PBC这一缩写以保持连贯性。该倡议一经提出就获得广泛支持，最新发表的相关论文均以原发性胆汁性胆管炎为疾病名。AMA阴性PBC患者的诊断可参考特异性抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)荧光类型(核点型或核周型)或酶联免疫吸附试验

(ELISA)检测结果(抗 sp100 和抗 gp210 抗体)阳性,但这种情况更需与其他胆汁淤积性肝病进行鉴别诊断。仅 AMA 阳性不足以诊断 PBC,建议每年接受血清生化检查。这类患者接受肝活检术也不失为一个可行的选择,部分患者存在胆管炎表现,有助于明确诊断和及早治疗。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)仍是目前最主要的治疗药物。对 UDCA 应答不佳和肝硬化表现是 PBC 出现并发症的最主要危险因素。早诊早治仍是 PBC 处理的关键所在。近年来,已引入肝瞬时弹性测定和连续性危险系数评分系统(GLOBE 和 UK-PBC 积分)对 PBC 患者特别是进展期患者进行评估,可能有助于对这些患者进一步分层管理。奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)对 UDCA 应答不佳的 PBC 患者有一定疗效。但目前本药昂贵,药物经济学分析认为 OCA 在费用-疗效方面并不乐观,尚有待进一步优化提高。从临床经验看,贝特类药物在缓解胆汁淤积方面有一定疗效;相较于 OCA,它在价格方面的优势显而易见。此外,有关于 PBC 的研究中尚有一些不确定领域,如血清 IgG 和转氨酶水平到底应该定在何种阈值以决定是否需要肝活检或加用免疫抑制剂。2017 年, EASL 更新了关于 PBC 的临床实践指南。

PSC 和 IgG4-SC 主要影响肝内外中等胆管和大胆管,形成同心圆或阻塞性胆管炎表现。PSC 发病隐匿,病情进行性发展,最终发展为肝硬化和肝衰竭。60%~80% 的 PSC 患者伴发炎症性肠病,其中最常见的是溃疡性结肠炎。在 PSC 临床管理中,最大的难题在于明显升高且不可预测的胆道及结肠恶性肿瘤的风险。内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)因其高准确性和预后评估价值,在患者临床管理中起到重要作用。然而, ERCP 必须与创伤性小或者无创的影像学 and 生化指标一起综合考量,如磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiography, MRC)。2017 年欧洲内镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)和欧洲肝病学会推出关于 ERCP 和结肠镜检查在 PSC 中的临床实践指南。目前尚无有效治疗 PSC 的方法,对于进展至终末期者,肝移植是唯一的治疗方法。IgG4-SC 起病较晚,多数患者确诊时年龄在 50~60 岁及以上。在影像学方面, IgG4-SC 与 PSC、胰头癌和胆管癌的表现相似。由于就诊时常出现脏器肿块(炎性占位所致),易被误诊为恶性肿瘤而行外科切除。患者术后常因该类术式探查范围广泛而使生活质量受到严重影响。若在外科手术前常规筛查 IgG4 相关性疾病,可避免不必要的创伤。目前为止,糖皮质激素是治疗 IgG4-SC 的主要药物,但 30%~50% 的患者会在激素减量或停药后复发。疗效主要与受累脏器的纤维化程度相关,未经治疗者的病变组织可从淋巴-浆细胞炎症进展至广泛性纤维化(特别是当甲状腺受累和出现后腹膜纤维化时),这部分难治性患者的激素疗效很差,预后不佳。最近,上海交通大学医学院附属仁济医院马雄教授课题组率先发表了国内第一篇针对 IgG4-SC 患者临床特点、治疗应答和预后的临床研究,优化了血清 IgG4 水平的临界值并提出评估预后的相关临床指标,使之更好地适用于我国患者。

虽然近 20 年来自身免疫性肝病在临床和基础研究方面取得了长足进步,但仍有很多方面亟待提高或填补空白。目前缺乏相关流行病学资料,临床漏诊误治情况仍有发生,严重影响了患者的生存期和生活质量。2015 年,由中华医学会肝病学分会、消化病学会和感染病

学会联合推出《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识》《原发性胆汁性肝硬化（又称原发性胆汁性胆管炎）诊断和治疗共识》《原发性硬化性胆管炎诊断和治疗共识》和《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识》，这四部共识意见的正式发布可以说是我国肝病学界的里程碑事件。由于自身免疫性肝病的发病率普遍较低，一个临床中心随访的病例数常常有限。因此，我们亟须开展多中心的合作研究，特别是随机对照前瞻性研究，以阐明我国自身免疫性肝病的临床病理特点和遗传易感背景，优化诊断标准和治疗方案，为最终提出我国自身免疫性肝病诊治指南提供坚实基础。笔者通过认真思考提出以下建议，抛砖引玉，供肝病专家和同道讨论，不当之处敬请指正。

（1）建立健全自身免疫性肝病协作研究平台、临床信息库和生物样本库，为临床队列的观察研究、多中心随机对照干预研究打下坚实基础。

（2）标准化自身免疫性肝病相关自身抗体、肝组织学检查结合国内情况对自身免疫性肝病及其重叠综合征诊断标准进行验证和优化。通过对自身免疫性肝病患者进行分层分析，鉴定疾病进展的危险因素，分选疗效不佳患者以便重点关注和预先干预。

（3）采取随机抽样方法选取代表性社区进行自身免疫性肝病流行病学调查，对确诊的自身免疫性肝病患者开展发病因素、自然史和生活质量调查，了解自身免疫性肝病的发病和转归情况。

（4）国际上开展的全基因组关联分析（genome wide association study, GWAS）和免疫学芯片研究鉴定了一些参与天然免疫或获得性免疫应答方面的易感位点，但东西方人群之间可能存在极大差异的遗传易感性，使得我国这方面的研究格外迫切。因此，有必要结合GWAS和大规模测序对我国人群自身免疫性肝病进行群体遗传学研究，为阐明发病机制和寻找新的诊断标志物和治疗靶点提供线索。

（5）明确自身免疫性肝病及其重叠综合征的治疗指征、治疗应答和预后因素，并探索难治性自身免疫性肝病患者的特点、预测因素，寻找新的有效处理方法。

（6）明确肝移植术在自身免疫性肝病治疗中的术后免疫治疗方案、长期预后、并发症及术后复发情况。

（马 雄）

参考文献

- [1] Yang F, Wang Q, Bian Z, et al. Autoimmune hepatitis: east meets west[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(8): 1230-1236.
- [2] Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis[J]. Lancet, 2015, 386(10003): 1565-1575.
- [3] Hubers LM, Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, et al. IgG4-associated cholangitis: a comprehensive review[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(2-3): 198-206.
- [4] Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis-update 2015[J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S100-S111.
- [5] Wang Q, Yang F, Miao Q, et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: a comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2016, 66: 98-107.
- [6] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 1-2.