



华夏英才基金学术文库

主 编 邱德凯 马 雄

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
www.sstp.com.cn



华夏英才基金学术文库

主 编 邱德凯 马 雄

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
www.sstp.com.cn

图书在版编目(CIP)数据

自身免疫性肝病基础与临床/邱德凯,马雄主编.
上海:上海科学技术出版社,2006.1
ISBN 7-5323-8198-6
I. 自... II. ①邱...②马... III. 自身免疫病:肝
疾病-诊疗 IV. R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 102543 号

世纪出版集团 出版、发行
上海科学技术出版社
(上海钦州南路 71 号(临) 邮政编码 200235)
新华书店上海发行所经销
南京理工出版信息技术有限公司排版
苏州望电印刷有限公司印刷
开本 787×1092 1/16 印张 23.5 插页 8
字数 554 000
2006 年 1 月第 1 版
2006 年 1 月第 1 次印刷
印数 1—3 250

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪，科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略，上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”，资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

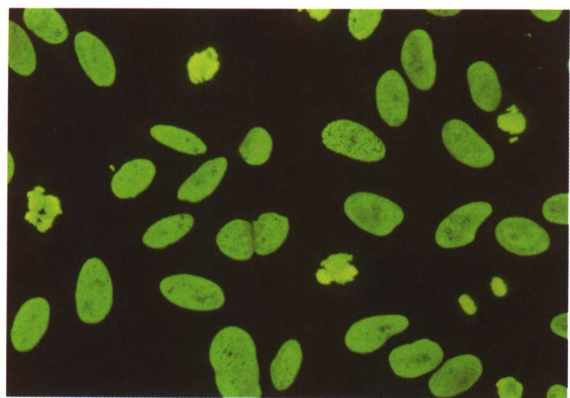
上海科技专著出版资金管理委员会



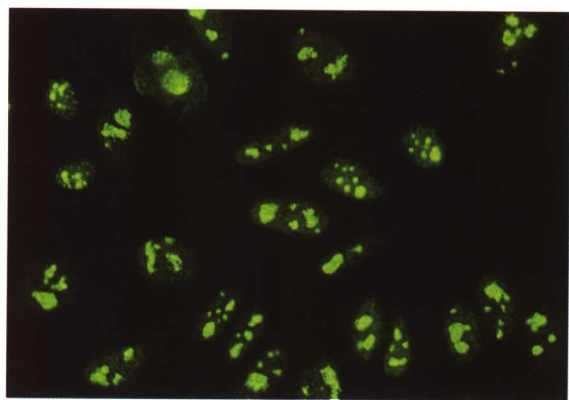
邱德凯，1965年毕业于上海第一医学院(医疗系)，毕业后一直在上海第二医科大学附属仁济医院、上海市消化疾病研究所工作。曾于1985年和1988年分别在日本千叶大学内科和日本山形大学第二内科(消化科)进修。1990年和1997年在美国Colorado大学医学院消化科和器官移植科学习“影像医学技术在消化系统疾病中的应用”及“肝脏胰腺移植术及其并发症的防治”。专业和擅长为内科消化病(胃肠及肝胆疾病)的诊治。1981年来曾先后获卫生部科技成果二等奖和三等奖各一项、上海市重大科技成果三等奖一项、市科技进步成果三等奖四项和上海医学科技三等奖一项，并主承担了国家“七·五”医学重点科技攻关课题及国家自然科学基金课题三项。嗣后获国务院颁发的突出贡献证书和特殊津贴。至今已发表论著150余篇，主编《慢性肝病临床并发症—现代诊治概念》和《消化病特色诊疗技术》，副主编《临床肝胆系病学》和《胃肠病学和肝病学(基础理论和临床进展)》，以及参编10余本书著等。现任上海市消化疾病研究所所长、教授、主任医师、博士学位研究生导师、世界胃肠病学会会员、中华医学会上海消化学会副主任委员和肝病学会委员、上海市肝病研究中心副主任、上海市脂肪性肝病诊治研究中心副主任、上海市消化疾病研究所国家药品临床研究基地副主任、国际外科及胃肠科医师协会(IASG)上海分部内科主席；《国际消化病杂志》主编、《胃肠病学》编辑部主任、《Journal of Gastroenterology》日本·英文版国际编委、《Journal of Gastroenterology and Hepatology》英文版国际编委、《现代消化及介入治疗》编委会副主席、《中华消化杂志》常务编委，以及《中华消化病杂志》(英文版)、《中华医学杂志》(英文版)、《消化药理学和治疗学杂志》(美国，中文版)、《肝脏》、《胰腺病学》和《上海医药》等杂志的编委。



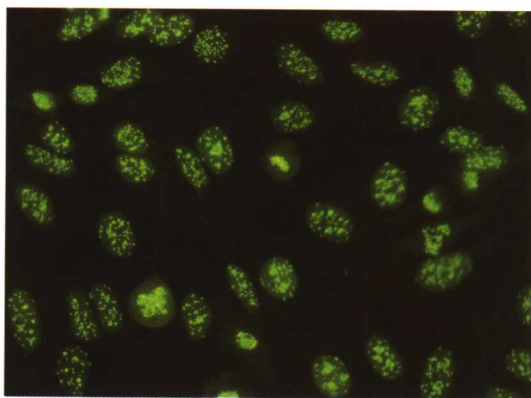
马雄，医学博士，上海交通大学医学院附属仁济医院内科学副教授，硕士研究生导师，上海市消化疾病研究所所长助理。在国内外杂志上发表论文近 30 篇。共同主编专著《消化疾病特色诊疗技术》、《胆囊炎胆结石》和《中英对照简明消化病学》等 3 部，副主编《小肠疾病基础与临床》，主编助理 3 部，学术秘书 1 部，参编专著 10 余部。在慢性肝病特别是自身免疫性肝病和脂肪性肝病的诊治方面学有专长。2004 年获上海医学科技奖和上海市科技进步奖三等奖各一项（第二完成人）。目前在美国 Johns Hopkins 大学进行博士后研究。



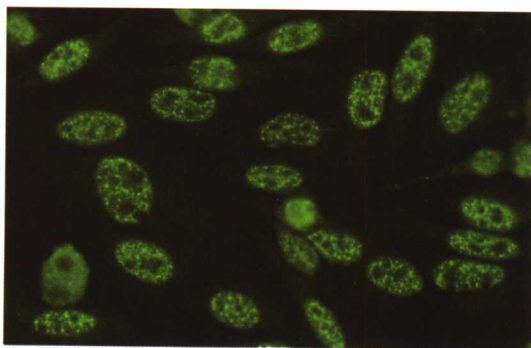
(1) 均质型



(2) 核仁型



(3) 着丝点型



(4) 颗粒型

图 3-1 抗核抗体荧光模型 (Hep-2 细胞)

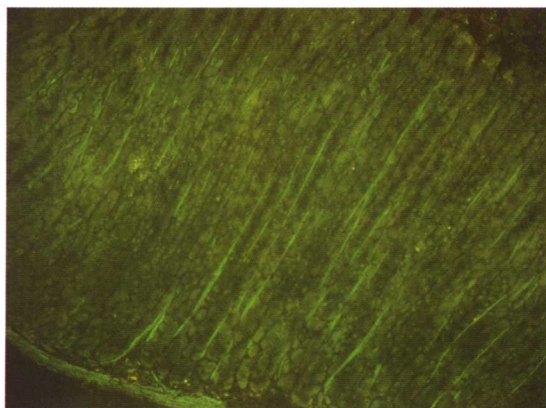


图 3-2 抗平滑肌抗体（基质为大鼠胃）

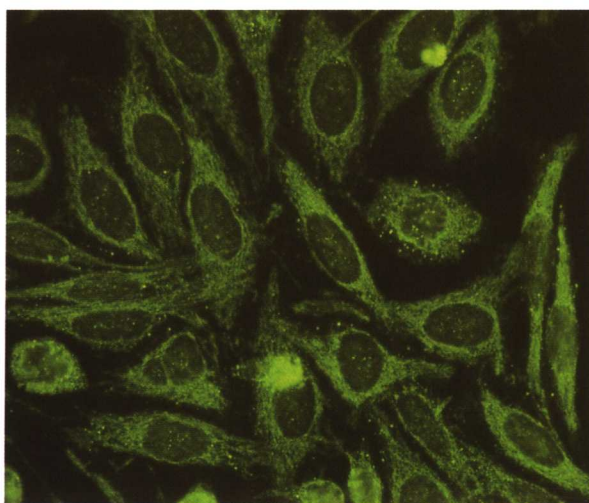
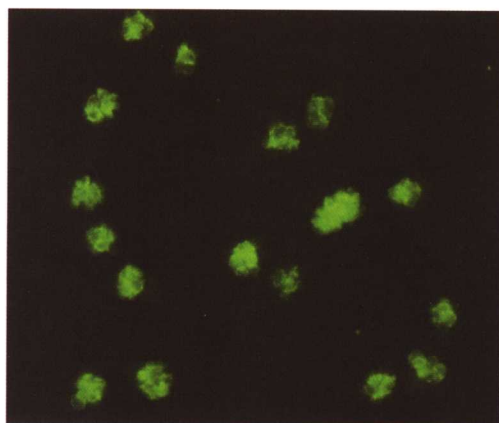
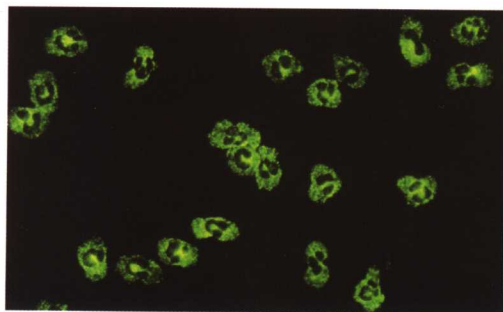


图 3-3 抗线粒体抗体（Hep-2 细胞）



(1) p-ANCA 阳性



(2) c-ANCA 阳性

图 3-4 抗中性粒细胞质抗体（基质为乙醇固定的中性粒细胞）

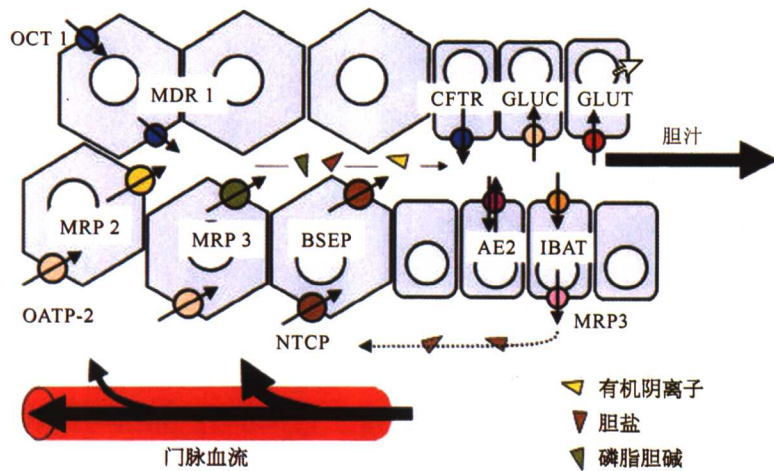


图 14-1 肝分泌单位

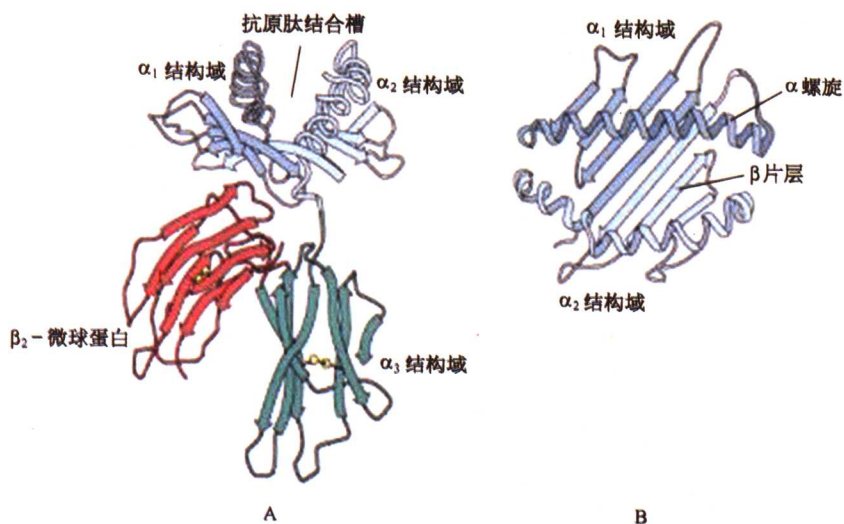


图 23-2 HLA I 类分子结构

A 包括重链(α 链)和 β_2m 。重链分子的 α_1 和 α_2 结构域 (domain) 组成抗原结合部位 (A 上部)。B 为该部位的极面观。其中两条 α 螺旋 (α helix) 和 8 条反向平行的 β 片层(β sheet)共同形成一个接纳抗原肽的凹槽

编写人员名单

主 编 邱德凯 马 雄

主编助理 保志军

编写人员 (以姓氏笔画为序)

马 雄	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	博士,硕导
王建设	复旦大学附属儿科医院传染科	博士,副教授
戈之铮	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	博士,硕导
朱启镭	复旦大学附属儿科医院传染科	教授,博导
华 静	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	博士,主治医师
刘海英	广州军区总医院检验科	博士,主治医师
李 海	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	博士后
李晓波	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	博士,副教授
李继强	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	教授,博导
李新民	福州市立医院消化科	博士,副主任医师
巫协宁	上海交通大学附属第一人民医院消化科	教授
邱德凯	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	教授,博导
张 尧	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	博士
张国全	山东省立医院消化科	博士,副教授
陆伦根	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	教授,硕导
陈胜良	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	博士,副教授
陈紫暄	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	博士,副教授
范竹萍	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	教授,硕导
茅益民	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	副主任医师
房静远	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	教授,博导

2 编写人员名单

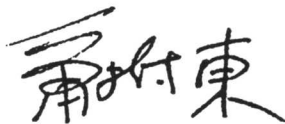
周光炎	上海交通大学医学院,上海市免疫学研究所	教授,博导
胡锡琪	复旦大学上海医学院病理系	教授,博导
保志军	上海华东医院消化科	博士,副主任医师
姚定康	第二军医大学长征医院消化科	博士,主治医师
莫剑忠	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	教授,博导
贾继东	首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心	教授,博导
钱学敏	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	博士
高峰	首都医科大学附属北京朝阳医院传染科	硕士
高春芳	第二军医大学长征医院检验科	教授,博导
程中华	上海市徐汇区中心医院	硕士
唐峰	复旦大学上海医学院病理系	博士,副主任医师
陶健	上海交通大学医学院,上海市免疫学研究所	博士,副教授
曹芝君	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	博士,主治医师
曾民德	上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市消化疾病研究所	教授,博导
谢渭汾	第二军医大学长征医院消化科	教授,博导

序

慢性肝病是严重影响我国人民健康的最常见疾病之一,我国更是慢性乙型肝炎的高发地区。随着我国乙肝疫苗接种计划的推广普及,慢性乙型肝炎的流行率已呈下降势头。与此同时,我们必须给予高度关注的是,脂肪性肝病和自身免疫性肝病的流行率似有升高趋势。当然,这一方面可能反映了肝脏疾病谱的变化,另一方面更多地得益于我们对这些疾病认识的不断加深。

自身免疫性肝病是一组有异常自身免疫介导的肝脏损伤,根据临床表现、生化检查、影像学和组织病理学特点,可分为肝炎为主型(自身免疫性肝炎)和胆系损害及胆汁淤积为主型(原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎)。这三种疾病均可表现为严重的肝脏病变,并可进展至肝硬化。早期诊断和治疗将对自身免疫性肝病患者的预后产生积极影响。然而,目前我们对自身免疫性肝病的认识还不够全面,有关自身免疫性肝病的内容也鲜有详细论述,这远远不能满足目前临床和科研的需要。邱德凯教授和马雄副教授主编的《自身免疫性肝病基础与临床》可谓来得及时。本书就自身免疫性肝病的临床表现、发病机制和治疗策略等方面进行了全面而深入的阐述,是国内第一部有关自身免疫性肝病的专著。正是由于本书的独特视角和精心构思,本书的出版得到了华夏英才基金会的大力资助。本书适合内科医师特别是消化内科和肝病专科医师、临床科研工作者和研究生阅读参考。为此,我欣然为此书作序,并乐于推荐给广大读者。

上海市消化疾病研究所名誉所长
卫生部内科消化重点实验室主任



2005年10月

前 言

自身免疫性肝病主要包括以肝炎为主型的自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、以胆管损害及胆汁淤积为主型的原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC),以及这三种疾病中任两者之间的重叠综合征。在西方国家自身免疫性肝病是一较常见的非病毒性肝病,也是进行原位肝移植术的主要肝病之一。随着对其临床表现和发病机制的认识加深,自身免疫性肝病越来越受到国内消化疾病研究者的重视和关注。在临床工作中,我们觉得其中 PBC 患者最常见,而 PSC 患者仍较少见,AIH 则介于两者之间。

自身免疫性肝炎(AIH)以波动性黄疸、高 γ 球蛋白血症、循环中存在自身抗体、女性易患等为特点。该病一般对糖皮质激素治疗应答良好。1992年,国际自身免疫性肝炎小组(IAIHG)在英国 Brighton 举行会议,制定了关于 AIH 诊断的描述性标准和诊断计分系统。并于 1998 年在美国 Chicago 进行了修订。泼尼松单独或小剂量泼尼松联合硫唑嘌呤治疗对 AIH 患者有效。肝活检在决定是否需要治疗以及对治疗的应答中非常有价值,特别是在转氨酶水平正常的患者中更是如此。原发性胆汁性肝硬化(PBC)主要影响中年妇女,表现为小叶间胆管慢性非化脓性炎症和肉芽肿性破坏,并导致进行性胆管消失。其后的胆汁淤积一般缓慢进展,进而发生纤维化、肝硬化,最终肝功能衰竭。血清抗线粒体抗体(AMA)和 AMA-M2 型阳性对诊断有重要意义。熊去氧胆酸(UDCA)可显著改善胆汁淤积的血清生化指标,对 PBC 患者远期生存率有一定益处。原发性硬化性胆管炎(PSC)是以肝内和肝外胆管进行性炎症、闭塞和纤维化为特征的慢性进行性肝胆疾病。胆管广泛狭窄间隔以正常或扩张的胆管使胆管造影术呈现特征性串珠样改变。PSC 多见于年轻男性,易并发炎症性肠病。诊断 PSC 的最精确方法是胆管造影。处理的目的是治疗症状和胆汁淤积的并发症和延缓疾病进展。大剂量 UDCA 治疗对 PSC 患者的影响有待进一步证实。目前认为自身免疫性肝病重叠综合征可能有三种状态,即两种疾病同时存在;存在一种主要疾病,伴有另一种疾病的部分特征;随着诊断和治疗的改变,两种疾病连续发展。重叠综合征的治疗是经验性的,诊断和治疗亟待标准化。

及早诊断和积极治疗对自身免疫性肝病患者的预后具有显著的改善作用,从而具有重要的经济和社会意义。有鉴于此,我们邀请国内知名专家一起编写了《自身免疫性肝病基础与临床》一书,就自身免疫性肝病的临床表现、发病机制、遗传易感背景、治疗以及其他肝病时自身免疫性表现等进行全面而深入的阐述,以便临床和科研工作者参考,意在抛砖引玉,为提高我国自身免疫性肝病的诊疗水平做一些工作。不足之处,敬请同道批评指正。我们有关自身免疫性肝炎的研究得到国家自然科学基金和上海市卫生局科研基金的资助,本书的出版还得到华夏英才出版基金的大力资助,上海华东医院保志军博士做了大量文字工作,在此一并表示感谢。

邱德凯 马雄

2005 年 10 月

目 录

第一篇 总 论

第一章 肝脏免疫学概要	陶 健 周光炎	3
第一节 免疫学基础		3
第二节 淋巴样肝脏:一个新的概念		6
第三节 肝脏疾病和免疫应答		9
第四节 病理条件下的免疫应答和免疫干预		13
第二章 自身免疫性肝病概述	邱德凯 马 雄	20
第三章 自身免疫性肝病中的自身抗体	刘海英 高春芳	25
第一节 自身免疫性肝病中的抗核抗体		25
第二节 自身免疫性肝病中的细胞骨架抗原抗体		34
第三节 自身免疫性肝病中的去唾液酸糖蛋白受体抗体		42
第四节 自身免疫性肝炎中的自身抗体及自身抗原		47
第五节 原发性胆汁性肝硬化中线粒体抗体及其自身抗体		52
第六节 原发性硬化性胆管炎中的抗中性粒细胞质抗体及其他自身抗体		56
第四章 自身免疫性肝病的组织病理学	唐 峰 胡锡琪	64
第一节 自身免疫性肝炎		64
第二节 原发性胆汁性肝硬化		67
第三节 原发性硬化性胆管炎		69
第四节 自身免疫性肝病重叠综合征		70

第二篇 自身免疫性肝炎

第五章 自身免疫性肝炎的发病机制	邱德凯 马 雄	75
第六章 自身免疫性肝炎的遗传易感性研究	马 雄 邱德凯	83
第一节 自身免疫性肝炎的女性易患因素		83
第二节 HLA 危险因子		84
第三节 自身免疫启动子假说		87
第七章 自身免疫性肝炎的临床特点、诊断和分类	邱德凯 马 雄	90
第一节 自身免疫性肝炎的定义		90
第二节 自身免疫性肝炎的流行病学研究		91
第三节 自身免疫性肝炎的诊断		92
第四节 自身免疫性肝炎的分型		98
第八章 自身免疫性肝炎的药物治疗	邱德凯 马 雄	103
第一节 药物作用机制		103
第二节 病例选择		104
第三节 存在问题和解决方法		105
第四节 治疗方案		108
第五节 治疗应答		109
第六节 其他试验性治疗		112
第九章 自身免疫性肝炎的肝移植术	李新民 邱德凯	117
第一节 手术指征和时间		117
第二节 肝移植术		119
第三节 自身免疫性肝炎的复发		119
第十章 自身免疫性肝炎的动物模型研究	马 雄 邱德凯	122
第一节 肝抗原免疫		122
第二节 伴刀豆球蛋白 A(Con A)诱导的肝炎模型		123
第三节 研究肝脏特异性免疫应答的转基因小鼠		124
第四节 基因敲除小鼠		125

第三篇 原发性胆汁性肝硬化

第十一章 原发性胆汁性肝硬化的流行病学和自然史 ·····	李晓波	131
第一节 原发性胆汁性肝硬化的流行病学·····		131
第二节 原发性胆汁性肝硬化的自然史·····		138
第三节 原发性胆汁性肝硬化的预后·····		141
第十二章 原发性胆汁性肝硬化的发病机制 ·····	贾继东 高峰	146
第一节 原发性胆汁性肝硬化的免疫学改变·····		146
第二节 有关原发性胆汁性肝硬化发病机制的假说·····		149
第三节 肝内胆汁淤积的病理生理·····		151
第四节 原发性胆汁性肝硬化的发病机制总结·····		151
第十三章 原发性胆汁性肝硬化的胆管损伤机制 ·····	钱学敏 华 静 李继强	155
第一节 胆管破坏的形态学·····		155
第二节 胆管炎的免疫机制·····		156
第三节 原发性胆汁性肝硬化胆管上皮细胞的凋亡·····		165
第十四章 原发性胆汁性肝硬化中胆汁淤积的发病机制 ·····	李 海 张 尧	170
第一节 肝分泌单位·····		171
第二节 肝脏的吸收·····		171
第三节 管腔分泌·····		172
第四节 胆汁淤积·····		173
第十五章 原发性胆汁性肝硬化的免疫遗传学研究 ·····	姚定康 谢渭芬	177
第一节 原发性胆汁性肝硬化的家族遗传性·····		177
第二节 原发性胆汁性肝硬化和 HLA 的相关性·····		178
第三节 其他基因与原发性胆汁性肝硬化·····		185
第四节 原发性胆汁性肝硬化中体液免疫异常·····		185
第五节 原发性胆汁性肝硬化中细胞免疫的异常·····		186
第六节 微嵌合作用与原发性胆汁性肝硬化·····		186
第十六章 原发性胆汁性肝硬化的临床表现和诊断标准 ·····	马 雄 邱德凯 李新民	189
第一节 原发性胆汁性肝硬化的临床表现·····		189
第二节 原发性胆汁性肝硬化的诊断标准·····		193
第三节 原发性胆汁性肝硬化的鉴别诊断·····		196

第十七章 原发性胆汁性肝硬化时的瘙痒与疲劳	曹芝君 莫剑忠	201
第一节 瘙痒.....		201
第二节 疲劳.....		205
第十八章 原发性胆汁性肝硬化的药物治疗	马 雄 邱德凯	209
第一节 单个药物治疗.....		209
第二节 联合药物治疗.....		213
第三节 并发症的处理.....		214
第十九章 慢性肝病时的骨质疏松	保志军 邱德凯	220
第一节 骨质疏松的定义.....		220
第二节 慢性肝病并发骨质疏松的发病机制.....		221
第三节 慢性肝病并发骨质疏松的临床诊断.....		223
第四节 慢性肝病并发骨质疏松的治疗.....		225
第五节 慢性肝病并发骨质疏松的随访和预防.....		227
第二十章 原发性胆汁性肝硬化的肝移植术	马 雄 曹芝君 邱德凯	231
第一节 原发性胆汁性肝硬化的肝移植术.....		231
第二节 肝移植术后复发.....		234

第四篇 原发性硬化性胆管炎

第二十一章 原发性硬化性胆管炎的流行病学和自然病程	范竹萍 邱德凯	243
第一节 原发性硬化性胆管炎的发病率和流行病学情况.....		243
第二节 原发性硬化性胆管炎的自然病程.....		244
第三节 模拟自然病程的数学模型.....		246
第二十二章 原发性硬化性胆管炎的发病机制和免疫遗传学研究	巫协宁	253
第二十三章 原发性硬化性胆管炎的免疫遗传学研究	周光炎	260
第一节 人类主要组织相容性复合体.....		260
第二节 HLA 和疾病关联:了解疾病发生的遗传背景		262
第三节 HLA 和原发性硬化性胆管炎		263
第二十四章 原发性硬化性胆管炎的临床表现和诊断	巫协宁	266