

# 自身免疫性肝病的诊治：从共识到指南

马雄

200127 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所

马雄, Email: maxiongmd@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.01.003

**【摘要】** 自身免疫性肝病是一组由异常自身免疫介导的肝胆炎症性损伤，早期诊断和治疗可显著改善患者预后及其生活质量。本次由中华医学会肝病学会、消化病学会和感染病学会联合推出的自身免疫性肝病4部共识意见，是我国肝病学界里程碑事件之一，必将对规范和提高我国自身免疫性肝病的诊治产生深远的影响。我们亟需开展多中心的合作研究特别是随机对照的前瞻性研究，以阐明我国自身免疫性肝病患者的临床病理特点、优化诊断标准和治疗方法，为最终提出我国自身免疫性肝病诊治指南提供循证医学依据。

**【关键词】** 肝炎，自身免疫性；原发性胆汁性胆管炎；原发性硬化性胆管炎；诊断；治疗；共识

**The management of autoimmune liver diseases: from the consensus to the guideline** Ma Xiong

Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai 200127, China

Email: maxiongmd@163.com

**【Abstract】** Autoimmune liver disease is an aberrant autoimmunity-mediated liver injury, its early diagnosis and management can significantly improve the prognosis of patients and their quality of life. Most recently, the 3 societies of Hepatology, Gastroenterology and Infectious Diseases of the Chinese Medical Association jointly released 4 consensuses about the diagnosis and management of autoimmune liver diseases. This academic milestone in the Chinese hepatology field should have major impact on the standardization and improvement of autoimmune liver disease management in China. We urgently need to carry out the joint clinical studies, in particular, multicenter randomized control prospective trials, to clarify the clinical and pathological features of Chinese patients with autoimmune liver diseases. We hope more and more original findings in China may promote the transition from the consensuses to guidelines in the near future.

**【Key words】** Hepatitis, autoimmune; Primary biliary cholangitis; Primary sclerosing cholangitis; Diagnosis; Therapy; Consensus

随着乙型肝炎疫苗全民接种、血液制品管理规范和抗病毒药物的发展，我国乙型肝炎、丙型肝炎病毒感染性肝病已得到有效控制。作为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)<sup>[1]</sup>、原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC)<sup>[2]</sup>、原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 和 IgG4 相关硬化性胆管炎 (IgG4-SC)<sup>[3]</sup> 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重大社会影响。

自身免疫性肝病是遗传易感个体在环境因素的诱发下发生的自身免疫性疾病。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、氨基转移酶和免疫球蛋白 G 升高为特点，肝组织学上以界面性肝炎为主要特点<sup>[4]</sup>。由于发病特点（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)等方面的不同,可表现出很大的异质性,给临床诊治带来很多问题<sup>[5]</sup>。PBC主要影响小叶间胆管,以非化脓性旺炽性胆管炎和血清抗线粒体抗体阳性为特点。最近,国际学术界建议将病名改为原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC),以更准确地反映疾病特点,有利于缓解患者的精神负担,并仍保留PBC这一缩写以保持连贯性<sup>[6]</sup>。该倡议一经发表就获得广泛支持,最新发表的相关论文均以原发性胆汁性胆管炎为疾病名。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。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<sup>[7]</sup>。

我国自身免疫性肝病的临床和基础研究刚刚起步,目前缺乏相关流行病学资料,临床漏诊误治情况严重,严重影响了患者生存期和生活质量。本次中华医学会肝病学分会、消化病学分会和感染病学分会联合推出《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》等4部共识意见,可以说是我国肝病学界的里程碑事件之一,在我国自身免疫性肝病的诊治方面踏出坚实的一步,也为最终推出相关诊治指南作了坚实的铺垫。这4部共识的撰写过程各历时2年余,期间召开了多次不同范围的专家讨论会。有些推荐意见争论较大,反复修改推敲,凝结了很多肝病学专家的心血。当然,各共识还普遍存在着我国人群的循证医学资料较少或缺乏的问题,推荐证据级别普遍较低,需要全国的肝病学、消化学各位同仁共同努力,在提高我国自身免疫性肝病诊疗水平的基础上修订完善各条推荐意见。

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,我们亟需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的基础。可通过建立全国范围内协作研究平台完善临床信息和生物样本库,以随机对照临床试验和队列研究为主要手段达到上述目的。笔者通过认真思考提出以下建议,抛砖引玉,以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、肝脏组织学检查,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相关性研究(GWAS)和免疫学芯片(iCHIP)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,使得我国这方面研究显得格外迫切。因此,有必要结合GWAS和大规模测序对中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、长期预后和并发症以及术后复发情况。

利益冲突 无

## 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. DOI: 10.1111/jgh.12952.
- [2] Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis[J]. Lancet, 2015, 386(10003): 1565-1575. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3.
- [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. DOI: 10.1007/s12016-014-8430-2.
- [4] Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--update 2015[J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S100-111. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.005.
- [5] Wang Q, Yang F, Miao Q, et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: a comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2015, pii: S0896-8411(15)30051-2. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.10.006. [Epub ahead of print]
- [6] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'[J]. Hepatology, 2015, 62(5): 1620-1622. DOI: 10.1002/hep.28140.
- [7] Dyson JK, Webb G, Hirschfield GM, et al. Unmet clinical need in autoimmune liver diseases[J]. J Hepatol, 2015, 62(1): 208-218. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.09.010.

(收稿日期: 2015-12-24)

(本文编辑: 朱红梅)