

## · 指南 ·

## 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识 2013

## 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会

胆汁淤积性肝病是一组以胆汁淤积为主要表现的临床常见疾病。近年来,对该病的诊断治疗取得迅速进展。2009 年《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》与《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部组织国内部分专家对相关资料进行整理分析,形成了《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识》。胆汁淤积性肝病的诊断治疗受多种因素的影响,应在规范化基

础上进行个体化治疗以达到最佳治疗效果。随着相关临床证据的不断积累,专家委员现对《共识》的部分内容进行更新。

本《共识》是基于目前胆汁淤积性肝病的诊断治疗最新成果,遵照循证医学的原则编写的,共识依据的循证医学证据等级见表 2。

表 1 文中出现的缩写对照

中文名称	缩写	英文全称
三磷酸腺苷	ATP	adenosine triphosphate
天门冬氨酸氨基转移酶	AST	aspartate aminotransferase
丙氨酸氨基转移酶	ALT	alanine aminotransferase
分子吸附再循环	MARS	molecular adsorbent recirculating system
抗线粒体抗体	AMA	anti-mitochondrial antibody
抗核抗体	ANA	antinuclear antibody
碱性磷酸酶	AKP	alkaline phosphatase in serum
自身免疫性肝炎	AIH	autoimmune hepatitis
良性复发性肝内胆汁淤积	BRIC	benign recurrent intrahepatic cholestasis
胆汁酸	BA	bile acid
巨细胞病毒	CMV	cytomegalovirus
诊断性内镜逆行胰胆管造影	ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography
超声内镜	EUS	endoscopic ultrasound
胆汁酸暴露时间	ET	exposed time
托尼荼酸	GALLE-DONAU	GALLE-DONAU
孕龄	GA	gestational age
乙型肝炎病毒	HBV	hepatitis B virus
戊型肝炎病毒	HEV	hepatitis E virus
炎症性肠病	IBD	inflammatory bowel disease
妊娠肝内胆汁淤积症	ICP	intrahepatic cholestasis of pregnancy
Maddrey 辨别函数	MDF	maddrey discriminant function
磁共振胰胆管成像	MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography
平均红细胞体积	MCV	mean corpuscular volume
产科胆汁淤积症	OC	obstetric cholestasis
血浆置换	PE	plasma exchange
血浆灌流	PSH	plasma separate and hemoperfusion
原发性胆汁性肝硬化	PBC	primary biliary cirrhosis
原发性硬化性胆管炎	PSC	primary sclerosing cholangitis
硬化性胆管炎	SC	sclerosing cholangitis
进行性家族性肝内胆汁淤积	PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis
血浆凝血酶原时间	PT	prothrombin time
S-腺苷-L-蛋氨酸	SAMe	S-adenosyl-L-methionine
国家食品药品监督管理局	SFDA	State food and drug administration
总胆红素	TBil	total bilirubin
溃疡性结肠炎	UC	ulcerative colitis
正常值上限	ULN	upper limit of normal
熊去氧胆酸	UDCA	ursodeoxycholic acid
谷氨酰转肽酶	$\gamma$ -GT	$\gamma$ -glutamyltranspeptidase in serum

表2 数据类型相应的循证医学证据等级

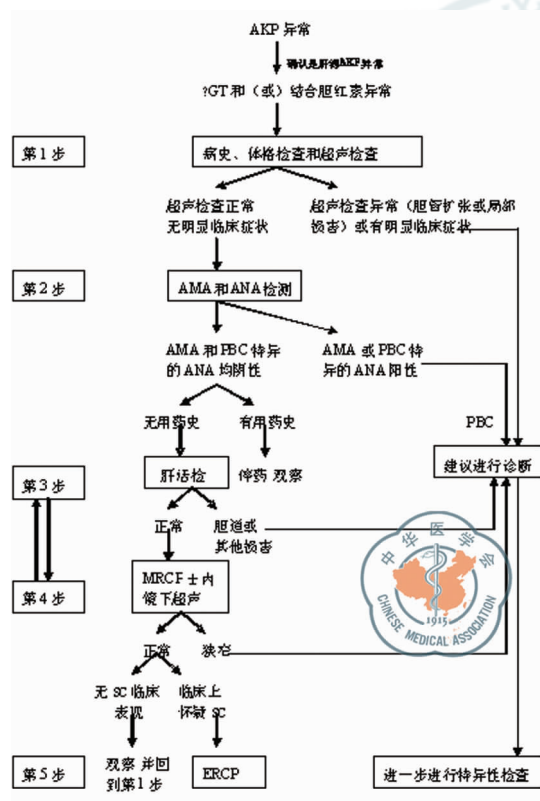
证据等级	数据类型
I	Meta 分析或多项随机的试验结果
II	单项随机试验或非随机的实验研究结果
III	病例报道研究或专家的推荐意见

### 一、胆汁淤积性肝病的定义、分类及诊断流程

1. 胆汁淤积性肝病的定义:胆汁淤积性肝病是各种原因引起的胆汁形成、分泌和(或)胆汁排泄异常引起的肝脏病变<sup>[1]</sup>。根据病因可分为肝细胞性胆汁淤积、胆管性胆汁淤积及混合性胆汁淤积。胆汁淤积持续超过6个月称为慢性胆汁淤积。生物化学指标方面,建议AKP水平高于1.5倍ULN,并且 $\gamma$ -GT水平高于3倍ULN可诊断胆汁淤积性肝病。

## 2. 常见成人胆汁淤积性肝病的病因分类<sup>[2]</sup> (见表3)

3. 成人胆汁淤积性肝病的诊断流程<sup>[3,4]</sup>:疑似胆汁淤积初步诊断步骤如下(图1)。



**图 1** 成人胆汁淤积性肝病的诊断流程

(1) 询问病史、既往史、家族史、药物治疗史和酒精摄入情况。

(2) 体格检查。

(3)腹部超声、CT 检查,以除外肝外胆管阻塞,必要时可行 EUS 检查以评价远端是否存在胆道梗阻。

(4) MRCP 对于未能解释的胆汁淤积患者可以进行, ERCP 应该用于高度选择的病例, 如果预期没有治疗需要, MRCP 或 EUS 应优先于 ERCP, 这是由于 ERCP 相关并发症

的发生率和病死率高于 EUS 及 MRCP。

(5)实验室检查包括肝功能、肝炎病毒血清学标志物检查以及筛查肝病自身抗体等。

(6)对于未能解释的肝内胆汁淤积或 AMA 阴性患者可考虑肝组织活检术。

**推荐:**①详细的病史和体格检查是重要的(Ⅲ);②超声、CT是鉴别肝内、肝外胆汁淤积的一线无创性成像方法(Ⅲ);③对于慢性肝内胆汁淤积的成人患者血清 AMA 检测是必需的(Ⅲ);④MRCP、EUS、ERCP 肝组织活检等是可以考虑的更进一步检查(Ⅱ)。

## 二、胆汁淤积性肝病的治疗

1. 病因治疗:针对导致胆汁淤积性肝病不同原因进行有针对性的治疗。

2. 药物治疗: (1) UDCA: 多数胆汁淤积性肝病可以通过服用 UDCA 达到这一治疗目标。UDCA 可以促进内源性胆酸分泌, 改变 BA 的组成, 增加亲水性胆酸的比例, 保护肝细胞和胆管细胞免受有毒性胆酸的毒害, 阻止疏水性胆酸对线粒体膜的干扰, 抑制肝细胞凋亡, 显著改善血清肝功能结果的同时可以改善肝组织学特征, 阻止肝纤维化、肝硬化、食道静脉曲张的进一步发展, 延长患者的生存时间<sup>[5]</sup>。

(2) SAmE; SAmE 是存在于人体组织的一种生理活性分子,是由 SAmE 合成酶催化蛋氨酸和 ATP 而合成的<sup>[6]</sup>。SAmE 在肝脏内通过转甲基作用增加膜磷脂的生物合成,增加膜流动性并增加  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATP 酶活性,加快胆酸转运;同时通过转硫基作用,增加生成细胞内主要解毒剂谷胱甘肽和半胱氨酸,增加肝细胞的解毒作用和对自由基的保护作用,生成的牛磺酸可与胆酸结合,增加其可溶性。研究发现 SAmE 可调控肝细胞的生长,对肝细胞的凋亡应答也有一定调控作用,还可抗感染和抗纤维化。此外,很多胆汁淤积性肝病患者普遍存在焦虑和抑郁情绪,SAmE 具有情绪调节作用,可以影响多巴胺、去甲肾上腺素及 5-羟色胺的代谢,增加神经递质的合成,以缓解慢性疾病患者的情感障碍。

(3) 糖皮质激素和其他免疫抑制剂:糖皮质激素通过阻止细胞因子的产生和黏附分子的表达而限制 T 淋巴细胞的活化,同时可选择性地抑制 B 淋巴细胞产生抗体<sup>[2]</sup>。硫唑嘌呤在体内分解为巯嘌呤,具有嘌呤拮抗作用,能抑制 DNA 合成,从而抑制淋巴细胞增殖而产生免疫抑制作用<sup>[2]</sup>。小剂量的硫唑嘌呤即可抑制细胞免疫。在部分胆汁淤积性肝病患者的治疗中,两者联合应用可减少糖皮质激素的用量,增强疗效,减少不良反应的发生。

3. 其他治疗: (1) ERCP 和内镜下治疗: 诊断性 ERCP 在过去对于怀疑 PSC 的诊断是标准选择, 在仅进行诊断性 ERCP 检查时, 并发症的发生率很低, 但当镜下干预如球囊扩张、内镜下乳头肌切开及支架植入时其并发症的发生率升高到 14% 以上<sup>[7]</sup>。

(2)肝移植术:肝移植术可显著改善晚期胆汁淤积性肝病患者的生存期<sup>[8-9]</sup>。移植指征与其他原因所致肝功能衰竭相同:生活质量不能耐受的失代偿期肝硬化患者,或由于难治性腹水和自发性细菌性腹膜炎、反复静脉曲张破裂出血、肝性脑病或肝细胞癌而预期寿命短于1年的患者,应到肝移植中心进行评估。

表 3 常见成人胆汁淤积性肝病的病因分类

肝细胞性胆汁淤积	胆管细胞性胆汁淤积
脓毒血症、内毒素血症	原发性胆汁性肝硬化
各型病毒性肝炎	原发性硬化性胆管炎
酒精或非酒精性脂肪性肝病	PBC、PSC 与 AIH 重叠综合征
药物或胃肠外营养诱导的胆汁淤积	IgG4 相关性胆管炎
遗传性疾病:良性复发性肝内胆汁淤积(BRIC)	特发性成人肝内胆管缺失症
进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)	胆管板畸形;胆管错构瘤、Caroli 综合征
ABCB4 基因缺陷	囊性纤维化
妊娠期肝内胆汁淤积(ICP)	药物介导胆管病
红细胞生成性原卟啉病	移植物抗宿主病
恶性浸润性疾病;如血液病、转移癌	继发性硬化性胆管炎;如各种形式的胆管结石症、缺血性胆管病(遗传性出血性毛细血管扩张症、结节性多发性动脉炎及其他形式的脉管炎)、AIDS 及其他形式免疫抑制相关的感染性胆管炎
良性浸润性疾病;如淀粉样变性、肝结节病和其他肉芽肿病、糖元累积病	
副肿瘤综合征:如 Hodgkin 病、肾癌	
胆管板畸形;如先天性肝纤维化	
结节性再生性增生	
血管病:如 Budd-Chiari 综合征、静脉闭塞性肝病、充血性肝病	
肝硬化(任何原因)	

表 4 UDCA 治疗对 PBC 患者长期生存期影响的前瞻性队列研究

参考文献	临床 试验 人数	UDCA 剂量 (mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> )	随访时间	人群	非移植生存率	
					与健康对照人群的 预期生存率比较	与 Mayo 模型计算 的预期生存率比较
文献 <sup>[16]</sup>	262	13 ~ 15	平均 8 年(1 ~ 22 年)	总体	NS( <i>P</i> = 0.1)	<i>P</i> < 0.01
				分层 组织学分期 1 ~ 2	NS( <i>P</i> = 0.5)	<i>P</i> < 0.001
				组织学分期 3 ~ 4	<i>P</i> < 0.05	NS( <i>P</i> = 0.5)
文献 <sup>[17]</sup>	297	不详	68 个月(3 ~ 126 个月)	总体	<i>P</i> = 0.0003	<i>P</i> = 0.01
				分层 TBil 和 ALB 正常	NS( <i>P</i> = 0.9)	<i>P</i> = 0.005
				TBil 和(或)ALB 异常	<i>P</i> < 0.00001	NS( <i>P</i> = 0.43)
文献 <sup>[18]</sup>	192	15	平均 6.8 年;中位时间 7.5 年 (1.5 ~ 14.3 年)	总体	<i>P</i> < 0.001	<i>P</i> < 0.001
				分层 有生化学应答 <sup>a</sup>	NS( <i>P</i> = 0.15)	<i>P</i> < 0.001
				无生化学应答 <sup>a</sup>	<i>P</i> < 0.001	<i>P</i> < 0.001
文献 <sup>[19]</sup>	292	13 ~ 15	平均 6.1 年;中位时间 5.3 年 (1.2 ~ 21.5 年)	总体	<i>P</i> < 0.0001	<i>P</i> = 0.01
				分层 有生化学应答 <sup>b</sup>	NS( <i>P</i> = 0.8)	<i>P</i> < 0.0001
				无生化学应答 <sup>b</sup>	<i>P</i> < 0.0001	NS( <i>P</i> = 0.9)

注:对 UDCA“良好的生化学应答”标准;<sup>a</sup>“巴塞罗那”标准<sup>[18]</sup>:治疗 1 年时 AKP 较治疗前水平下降超过 40% 或恢复正常;<sup>b</sup>“巴黎”标准<sup>[19]</sup>:治疗 1 年后血清胆红素水平 ≤ 1 mg/dl(17 μmol/L),AKP ≤ 3 × ULN 且 AST ≤ 2 × ULN

(3) 血液净化治疗:胆汁淤积性肝病在不同程度上存在自身抗体及免疫复合物,与疾病的发生发展有一定的相关性。此外,胆汁淤积导致一些物质在体内蓄积,导致瘙痒等症,甚至造成神经系统、心脏和肾脏等器官的继发性损伤。利用血液净化技术,清除体内致病物质和有害物质,有可能改善病情或缓解症状。目前应用于胆汁淤积性疾病治疗的

人工肝支持手段主要有 PE、PSH 和 MARS 等方法,主要应用于胆汁淤积性肝病患者出现重度黄疸或严重瘙痒症的治疗。

瘙痒症是肝内胆汁淤积症的常见表现,严重瘙痒显著影响患者的生活质量。导致瘙痒的原因尚不清楚,可能与胆汁淤积的某些物质在体内蓄积影响了神经传导有关。应用血浆置换、血浆吸附或分子吸附再循环等血液净化手段,可以



明显缓解胆汁淤积的瘙痒症状,对药物治疗无效或药物治疗禁忌的患者可考虑应用(Ⅲ)<sup>[10-13]</sup>。

尽管血浆置换能够清除血液循环中的自身抗体和免疫复合物,但无证据表明血浆置换能改善自身免疫相关的胆汁淤积性疾病的病程和预后。对于出现重度黄疸或肝衰竭的胆汁淤积性肝病,可选择非生物型人工肝或生物型人工肝进行支持,可缓解病情进展或作为肝脏移植的过渡性治疗(Ⅲ)<sup>[14]</sup>。

4. 中医中药及其他治疗:(1)胆汁淤积性肝病属于中医黄疸病的范畴。湿热内蕴中焦,熏蒸肝胆,肝失疏泄,胆汁外溢,是基本病因病机。病位主要在肝胆、脾胃,病久亦可及肾。常用清热利湿、活血化瘀、凉血和化痰等方法,辨证论治是主要原则。

(2)GALLE-DONAU<sup>[15]</sup>是由一萘乙酸和甲基苯甲醇烟酸酯组成的复方制剂,其作为水相/固相双相胆汁分泌促进药,具有促进生理性胆汁分泌的特点,同时,GALLE-DONAU 具有良好的抗感染作用,通过减轻汇管区、毛细胆管的炎性水肿,有利于缓解肝内胆汁淤积。

### 三、常见胆汁淤积性肝病的治疗

#### (一)原发性胆汁性肝硬化(PBC)

PBC 是一种慢性胆汁郁积性疾病,病程呈进行性,可延续数十年。不同患者病情进展的速度差异很大。过去的十余年间,PBC 诊断和处理方面发生了很多变化。更多的患者于早期即被确定,这些患者有许多对内科治疗反应良好。欧洲和北美因 PBC 而行肝脏移植的患者数正在下降。PBC 患者可能出现疲乏、瘙痒和(或)黄疸症状,PBC 的诊断标志是出现 AMA,阳性率超过 90%;AMA 对于诊断 PBC 的特异性超过 95%。AMA 一般采用间接免疫荧光法检测,滴度  $\geq 1:40$  可视为阳性。由于方法学方面的差异,我国大多数肝病中心所采用的最低稀释度为 1:100。因此,在我国 AMA  $\geq 1:100$  支持 PBC 诊断,该最低滴度是否会造成假阴性值得进一步探讨。如果可能,M2 型 AMA(抗-PDC-E2)是另一有效的检测指标。非特异性 ANA 在至少 30% 的 PBC 患者血清中呈阳性<sup>[3]</sup>。

1. PBC 的诊断:需至少符合以下 3 条标准中的 2 条以上:

(1)存在胆汁淤积的生化表现,主要为 AKP 水平升高;

(2)特异性自身抗体:① AMA 滴度  $> 1:100$  (国内标准),阳性率超过 90%;AMA 对于诊断 PBC 的特异性超过 95%;②M2 型 AMA(抗-PDC-E2);③特异性 ANA:抗-Sp100 或抗-gp210;

(3)组织学改变:典型改变为非化脓性破坏性胆管炎以及小叶间胆管破坏。

需要特别指出的是部分患者 AMA 阴性,但临床表现、肝脏组织学及自然史基本与典型 AMA 阳性 PBC 一致,称之为 AMA 阴性 PBC。这些患者几乎抗核抗体和(或)抗平滑肌抗体均阳性。AMA 阳性与阴性人群在组织病理学、免疫学等方面存在轻微差别。线粒体抗原表达于个别 AMA 阴性及阳性 PBC 患者胆管上皮细胞的顶侧膜,提示其发病机制相似<sup>[16]</sup>。AMA 阴性 PBC 的诊断需要肝脏活检证实有 PBC 典型的胆管损害特点。如果存在肉芽肿则诊断更确切。最近日本的一

项大型回顾性研究显示 AMA 阴性 PBC 患者瘙痒较少见,而肝脏以外的自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎和硬皮病)多见。AMA 阴性 PBC 患者 IgM 水平较阳性患者的低。

2. PBC 的治疗:(1)UDCA:长期研究显示,UDCA,  $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  是 PBC 患者的治疗选择<sup>[17-20]</sup>。最近的研究证实,接受标准剂量( $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) UDCA 正确治疗超过 10~20 年的 PBC 患者在提高长期生存率方面取得了良好效果,见表 4。最近的一项 Meta 分析总结了已发表的治疗 AMA 阴性 PBC 患者的 105 篇已发表的报道,仅有 52 例患者,未观察到 AMA 阳性 PBC 与阴性 PBC 者对 UDCA 生化反应的区别。

(2)UDCA 应答欠佳患者的治疗:一项回顾性研究发现,应答欠佳患者以皮肤、巩膜黄染为主要主诉,而应答较好者以体检发现肝功能异常为主。应答欠佳组患者的 TBil、AKP 和  $\gamma$ -GT 高于应答较好者。这些结果均提示,应答欠佳组患者可能处于疾病进展期<sup>[21]</sup>。Corpechot 等<sup>[22]</sup>发现,应答欠佳患者的 TBil、AKP 和  $\gamma$ -GT 水平高于应答较好者,组织学Ⅲ~Ⅳ期、界面炎及胆管减少的发生率也高于应答组。另一项早期研究结果也证实,与生物化学完全恢复正常的患者相比,生物化学部分改善患者的 AKP 和 TBil 较高,组织学分期处于Ⅲ~Ⅳ期的比例更多。应答欠佳组患者转氨酶水平明显升高,同时伴高血清球蛋白血症及 IgG 升高。这些特点均符合 AIH 的临床特征,因此对应答欠佳的患者应考虑重叠 AIH 的可能。对 UDCA 应答欠佳的 PBC 患者的治疗尚在探索之中。有研究者试用阿托伐他汀、莫西普利、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤及水飞蓟素等进行治疗,但均为小样本量研究,且疗效尚不确定。2009 年欧洲肝病学会的指南建议对 UDCA 生物化学应答欠佳的无肝硬化(组织学分期 1~3 期)患者,可考虑给予 UDCA 联合布地奈德( $6 \sim 9 \text{ mg/d}$ )治疗<sup>[2]</sup>。此外,有研究表明表明对于早期的对 UDCA 应答不佳的 PBC 患者,联合应用苯扎贝特治疗可以改善胆汁淤积。另一项中国的研究表明联合应用非诺贝特治疗 UDCA 应答不佳的患者可以改善肝脏生化指标<sup>[23-24]</sup>。

(3)肝移植术:肝移植术可显著改善晚期 PBC 患者的生存期<sup>[8,9]</sup>。移植指征与其他原因所致肝衰竭相同:生活质量不能耐受的失代偿期肝硬化患者,或由于难治性腹水和自发性细菌性腹膜炎、反复静脉曲张破裂出血、肝性脑病或肝细胞癌而预期寿命短于 1 年的患者。患者的血清胆红素水平达到  $6 \text{ mg/dl}$  ( $103 \mu\text{mol/L}$ ),MELD 积分  $> 12$  或出现难于忍受的瘙痒及骨质疏松导致频繁骨折时应到肝移植中心进行评估。

推荐:①PBC 患者,包括无症状患者,应使用 UDCA( $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )(Ⅰ)长期治疗(Ⅱ);②在疾病早期患者和生物化学应答良好的患者,可观察到 UDCA 良好的长期效果(Ⅱ);这种生物化学应答应在治疗 1 年后评估(Ⅱ);③对于如何治疗对 UDCA 生化应答欠佳的患者,目前还没有达成共识(Ⅲ);④除外其他原因,表现为血清胆红素水平超过  $6 \text{ mg/dl}$  ( $103 \mu\text{mol/L}$ )的疾病晚期患者或生活质量不能耐受的失代偿期肝硬化患者,或由于难治性腹水和自发性细菌性腹膜炎、反复静脉曲张破裂出血、肝性脑病或肝细胞癌而预期寿命短于 1 年的患者,应强烈建议行肝移植术(Ⅱ);⑤

AMA 阴性 PBC 的诊断需要肝脏活检证实有 PBC 典型的胆管损害特点,与 AMA 阳性 PBC 相比对 UDCA 的生化反应无显著差别(Ⅲ)。

## (二)PBC-AIH 重叠综合征

1. PBC-AIH 重叠综合征的诊断:重叠综合征是肝病学中常用的描述性术语。PBC-AIH 重叠综合征的诊断见表 5<sup>[25]</sup>。

符合上述 PBC 及 AIH 条件中的两条或两条以上者诊断为 PBC-AIH 重叠综合征。另外还需注意 AMA 阴性的 PBC-AIH 重叠综合征的存在。

2. PBC-AIH 重叠综合征的治疗:PBC-AIH 重叠综合征的治疗推荐意见主要来自 PBC 或 AIH 的回顾性、非随机研究结果。对于 PBC-AIH 重叠综合征患者在使用 UDCA 治疗时是否同时使用免疫抑制剂存在争议<sup>[26]</sup>。在一项 12 例诊断为 PBC-AIH 重叠综合征的患者的队列研究中,使用 UDCA 治疗 24 周的生物化学反应和生存率与 159 例单纯患有 PBC 的患者结果相似<sup>[25]</sup>。

在一项 17 例诊断为重叠综合征的患者接受单独 UDCA 治疗或 UDCA 联合免疫抑制剂治疗研究中,随访 7.5 年,11 例单独使用 UDCA 的患者中,只有 3 例观察到 AIH 特征方面的生化学应答( $ALT < 2 \times ULN$ ,  $IgG < 16 \text{ g/L}$ ),其余 8 例无应答,纤维化计分升高到 4 分<sup>[27]</sup>。这个结果说明在多数已经明确诊断 PBC-AIH 重叠综合征的患者,UDCA 联合糖皮质激素治疗可能是最佳的治疗方案。

另外一个可选的方案是:开始单独使用 UDCA 治疗,3 个月如果没有出现理想的生化应答,可以加用糖皮质激素。强的松使用的初始剂量为  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,直至 ALT 水平出现下降开始逐渐减量,一般总疗程应在 6 个月以上。

其他一些免疫抑制剂,例如硫唑嘌呤,在重叠综合征患者缺乏观察数据,但是在 AIH 患者中的成功应用使其成为取代糖皮质激素长期免疫抑制治疗的一种很具吸引力的替代药物。对于糖皮质激素有抵抗的患者,其他免疫抑制剂如环孢素 A 的治疗作用也有报道<sup>[28]</sup>。在使用 UDCA 治疗的患者出现了 AIH(序贯重叠)时,免疫抑制剂治疗是必需的<sup>[29]</sup>。

**推荐:**①关于 PBC-AIH 重叠综合征的标准化诊断标准仍未确定。现有的诊断标准供参考(Ⅱ);②一旦确诊 PBC,就应当考虑是否存在 PBC-AIH 重叠综合征,因为对治疗方案存在重要影响(Ⅱ);③对 PBC-AIH 重叠综合征患者,联合应用 UDCA 和糖皮质激素是推荐治疗观点(Ⅱ),另一可选方案是:开始单独使用 UDCA 治疗,在一个适当的时间(如 3 个月时),如果未出现理想的生化应答,可以加用糖皮质激素(Ⅱ)。对于需要长期治疗患者,应当考虑小剂量类固醇治疗(Ⅲ)。

## (三)原发性硬化性胆管炎(PSC)

1. PSC 的诊断:PSC 是一种慢性、胆汁淤积性肝脏疾病。其特点是胆管炎症性、纤维化性过程,肝内外胆管均可受累。此疾病可以导致不规则的胆道毁坏,包括多部位胆道狭窄形成。PSC 是一种进展性疾病,最终可以发展到肝硬化和肝功能衰竭。PSC 的病因仍不清楚,但是有证据表明与遗传易感性有关。男:女约为 2:1,儿童老人均有发病,但诊断的平均年龄约 40 岁。超过 80% 的 PSC 患者伴发 IBD,在大多数病例中诊断为 UC。

诊断标准如下:有碱性磷酸酶和谷氨酰转氨酶升高等胆汁淤积生化特征的患者,磁共振胆管造影(MRCP)、内镜逆行胆管造影(ERCP)、经皮肝穿刺胆管造影显示典型的多灶性狭窄和节段性扩张的胆管改变,并除外继发性硬化性胆管炎,即可以诊断 PSC<sup>[30]</sup>。建议对于疑似 PSC 的患者首先行 MRCP,不能确诊时可考虑内镜下逆行胰胆管造影术。

小胆管 PSC 是 PSC 的一种变异形式,其特征为:具有典型的胆汁淤积和 PSC 组织学改变,但胆管造影正常。具有 PSC 临床和生化特点但胆管造影正常的患者,推荐肝组织活检以除外小胆管 PSC。曾有报道认为小胆管 PSC 诊断需合并炎症性肠病,但其他研究认为仅有部分小胆管 PSC 合并 IBD,因此合并 IBD 并非诊断所必需。

2. PSC 的治疗:目前尚无治疗 PSC 的有效药物。治疗的主要目标为 PSC 的相关并发症,包括:脂溶性维生素缺乏、骨质疏松、大胆管狭窄、胆管癌。肝移植是终末期 PSC 惟一有效的治疗手段。

(1) UDCA:目前最大样本量的 3 项随机安慰剂对照研究,分别使用 UDCA  $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[31]</sup>、 $17 \sim 23 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[32]</sup> 和  $28 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[33]</sup>,结果表明 UDCA 可以改善 PSC 的生化指标,但对于病死率及肝移植率无显著改善。最近的荟萃分析<sup>[34]</sup>同样表明 UDCA 对于 PSC 的病死率及肝移植率无显著改善。斯堪的纳维亚<sup>[35]</sup>的一项研究入组患者数达到 219 人,治疗周期达 5 年,使用 UDCA 剂量为  $17 \sim 23 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,结果显示 UDCA 治疗组的生存率较安慰剂提高,但与对照组比较,无显著统计学差异。Lindor 等<sup>[33]</sup>关于大剂量 UDCA( $28 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )治疗 PSC 的多中心、随机、双盲、对照研究表明,UDCA 组发生主要终点事件的风险是安慰剂组的 2.3 倍( $P < 0.01$ ),其中发生死亡、肝移植、或达到列入肝移植名单最低标准者是安慰剂组的 2.1 倍( $P = 0.038$ );UDCA 组的严重不良事件多于安慰剂组( $63\%:37\%$ ,  $P < 0.01$ )。因此,对于 UDCA 是否适用于 PSC 患者,由于数据有限,目前尚无法给予具体推荐意见。

表 5 PBC-AIH 重叠综合征诊断标准

PBC 标准	AIH 标准
1. $AP > 2 \times ULN$ 或 $\gamma GT > 5 \times ULN$	1. $ALT > 5 \times ULN$
2. $AMA \geq 1:100$	2. $IgG > 2 \times ULN$ 或者抗平滑肌抗体(ASMA)阳性
3. 肝组织活检标本显示中度或以上胆管损害或淋巴细胞碎屑样坏死	3. 肝组织活检显示中到重度汇管区周围炎



(2) 免疫抑制剂和其他制剂<sup>[2]</sup>: 糖皮质激素和其他免疫抑制剂未显示出对疾病的活动性或 PSC 的结局起到改善作用。小的随机、安慰剂对照或试验性研究曾经对免疫抑制剂的作用作了研究, 这些药物包括强的松、布地奈德、硫唑嘌呤、环孢素 A、氨甲喋呤、他克莫司、己酮可可碱、秋水仙碱及青霉胺等。没有证据表明这些药物有效, 所以不推荐用来治疗经典的 PSC。

(3) ERCP 和内镜下治疗<sup>[2]</sup>: 胆总管“显著狭窄”定义为: 胆总管狭窄至直径  $\leq 1.5$  mm 或肝总管狭窄至直径  $\leq 1.0$  mm。45% ~ 58% 的 PSC 患者在随访中出现显著狭窄。当胆管存在显著狭窄导致胆管炎、黄疸、瘙痒、右上腹痛或生化指标恶化时, 需考虑行内镜治疗。研究表明, 内镜下治疗胆道狭窄通常能改善肝脏的生化指标及瘙痒症状, 也能减少胆囊炎复发的危险。因此, 对于有症状的患者可以反复进行主要胆管的内镜下治疗。内镜治疗的常用的方法有括约肌切开、导管或球囊扩张、支架置入等。目前尚缺乏临床随机对照研究以评估内镜治疗的疗效, 因此, 最佳的治疗策略尚存在争议。

(4) 手术治疗: 经内镜和(或)经皮治疗效果不佳的显著狭窄患者, 如果无肝硬化, 建议行手术治疗。外科手术常见的术式包括: 胆道旁路术(胆肠吻合术)、切除肝外狭窄胆管、肝管空肠 Roux-Y 吻合术。尽管单纯的胆道旁路术仍在使

用, 但肝外胆管切除联合肝管空肠 Roux-Y 吻合术是更好的术式。近期的研究表明<sup>[36]</sup>, 对尚未进展至肝硬化的 PSC 行肝外胆管切除联合肝管空肠 Roux-Y 吻合术的患者, 其 5 年和 10 年的生存率分别为 83% 和 60%。

(5) 肝移植<sup>[2]</sup>: 肝移植是治疗终末期 PSC 患者的唯一手段, 可以治愈进展性疾病。PSC 患者肝移植后 5 年生存率可达 85%<sup>[37]</sup>, 但有 20% ~ 25% 的患者在术后 5 ~ 10 年复发<sup>[38]</sup>。

**推荐:**①有胆汁淤积生化学特征的患者行 MRC 或 ERCP 胆管造影明确 PSC 诊断, MRC 或 ERCP 正常的患者推荐肝组织活检以诊断小胆管 PSC (I); ②血清胆红素升高和(或)瘙痒加重伴有进行性胆管扩张和/胆管炎的患者, 建议立即行 ERCP 以除外显著狭窄。胆管显著狭窄的患者, 建议内镜扩张或放置支架, 对于内镜治疗不成功应考虑经皮胆管造影扩张胆道或放置支架 (II); ③内镜和(或)经皮治疗效果不理

想的显著狭窄患者如无肝硬化, 建议行手术治疗 (II); ④肝移植在晚期 PSC 患者中可推荐 (II), 而且在有胆管细胞不典型增生证据的患者或严重复发性细菌性胆管炎时都应当考虑 (II)。

#### (四) 妊娠期肝内胆汁淤积 (ICP)

1. ICP 的诊断: ICP 为妊娠特有疾病, 常发生于妊娠中晚期, 临床上以皮肤瘙痒、血清学以肝内胆汁淤积的指标异常、病程上以临床表现及生物化学指标异常在产后迅速消失或恢复正常为特征<sup>[39]</sup>。其病因及发病机制尚不明确。ICP 发生具有明显的地域性<sup>[40]</sup>。ICP 孕妇产后一般可完全恢复, 预后良好, 但围产期容易诱发胎儿宫内窘迫、早产、新生儿早产、及围产儿死亡<sup>[41]</sup>。

诊断的基本要点: ①起病大多数在妊娠晚期, 少数在妊

娠中期; ②以皮肤瘙痒为主要表现, 程度轻重不等, 无皮疹, 少数孕妇可出现黄疸; ③患者全身状况联合, 无明显消化道症状; ④可伴肝功能异常, 主要是血清 ALT、AST 轻、中度升高; ⑤可伴血清胆红素水平升高, 以直接胆红素为主; ⑥分娩后瘙痒及黄疸迅速消退, 肝功能迅速恢复正常。确诊 ICP 可根据临床表现结合血清甘胆酸及总胆汁酸 2 个指标, 血甘胆酸升高  $\geq 10.75$   $\mu\text{mol/L}$  或总胆汁酸升高  $\geq 10$   $\mu\text{mol/L}$  可诊断 ICP<sup>[42]</sup>。

ICP 诊断要求排除其他疾病, 包括皮肤疾病、肝胆系统其他疾病, 并且通过产后访视复查做出最后诊断。需要排除肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒和 ABCB4 缺陷症等导致的肝损害<sup>[43]</sup>, 以及自身免疫性慢性活动性肝病。超声检查有助于排除其他严重肝病及肝胆系统结石。

2. ICP 的治疗: 治疗的目标是缓解瘙痒症状, 降低血清总胆汁酸水平, 改善肝功能, 最终达到延长孕周, 改善妊娠结局的目的。

药物治疗主要包括:

(1) UDCA: 美国 FDA 将 UDCA 列为妊娠期 B 级药物, 可用于治疗妊娠中晚期 ICP 患者<sup>[44-45]</sup>, 67% ~ 80% 的 ICP 患者瘙痒减轻、肝功能改善。推荐剂量为  $10 \sim 20$   $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 分三次口服<sup>[46]</sup>。目前尚未发现 UDCA 造成人类胎儿不良反应及围产期远期不良影响的报道, 妊娠中晚期使用安全性良好。

(2) SAmE: SAmE 为 SFDA 批准的用于 ICP 治疗的药物。国内的荟萃分析表明 SAmE 可以改善某些妊娠结局, 如降低剖宫产率, 延长孕周等, 可以改善肝脏生物化学指标。UDCA 标准治疗后瘙痒症状改善不明显, 可选择 SAmE 或联合治疗<sup>[47-48]</sup>。推荐剂量静脉滴注 1 g/d, 口服 1 ~ 2 g/d。尚未发现对胎儿的不良反应和对新生儿的远期不良影响。

(3) 地塞米松: 地塞米松在改善症状和生化指标、改善妊娠结局方面疗效不确切, 应慎重应用。主要应用在妊娠 34 周前, 估计在 7 d 之内可能发生早产的 ICP 患者, 或病情严重需计划终止妊娠的促胎肺成熟。推荐剂量地塞米松 6 mg, 12 h/次, 共 4 次。孕期前 3 个月用药的母亲胎儿唇裂的发生风险增高。器官移植病例中有报道胎膜早破和肾上腺功能减退的风险增加<sup>[49]</sup>。考虑其对胎儿及新生儿的不良影响, 不作为 ICP 的首选治疗。

在药物治疗的同时, 还需要注意产科情况。可选择硫酸镁、利托君 (retodrine) 或钙通道阻滞剂等积极预防治疗早产, 促进胎儿生长及胎肺发育, 使用维生素 K<sub>1</sub> 预防母儿出血。强调治疗过程中加强胎儿监护, 把握终止妊娠时机, 对降低围生儿病死率具有重要意义。妊娠 35 周后, 若出现病情进展、宫缩不能抑制、胎动异常、胎心率变异消失或无应激试验无反应、羊水胎粪污染等, 应把握时机, 积极终止妊娠。

3. 妊娠期胆汁淤积性肝病的药物安全性评价: 病情较轻或静止性胆汁淤积性肝病的患者孕期及生产时可能不出现疾病进展。AIH 或重叠综合征的患者病情可有变化, 孕期甚至是产后可能出现病情活动。应用强的松 + 硫唑嘌呤治疗的 AIH 患者孕期需继续服用, 以预防病情反复, 病情反复对妊娠的危害大于药物的潜在风险。表 6 总结了治疗胆汁淤积性肝病的药物安全性<sup>[50]</sup>。

表 6 治疗胆汁淤积性肝病的药物安全性

药物	对胎儿的危害(FDA 级别)	使用安全性
UDCA	B	低风险
泼尼松龙	C	低风险:增加唇裂、肾上腺功能减退的风险
硫唑嘌呤	D	低风险

注:对胎儿危害的分类(FDA):A:无风险;B:动物实验中存在风险,人类试验中未发现;C:不能除外对人类有危害;D:有危害;X:绝对禁忌证

**推荐:**(1)ICP 的诊断依据:①妊娠期的瘙痒;②血清 ALT 升高,血清血甘胆酸或总胆汁酸升高;③排除其他导致肝功能异常或瘙痒的疾病(Ⅱ)。分娩后肝功能恢复正常有助于 ICP 的诊断。

(2)UDCA 可减轻瘙痒症状,改善肝功能(Ⅰ),可用于妊娠中晚期有症状的患者(Ⅰ)但无足够证据表明可以减少胎儿的并发症(Ⅱ)。

(3)SAmE 可以降低剖宫产率,延长孕周,改善肝脏生化指标(Ⅰ),尚未发现对胎儿的不良反应和对新生儿的远期不良影响(Ⅲ);

(4)地塞米松在改善症状和生化指标、改善妊娠结局方面疗效不确切,主要应用在妊娠 34 周前,估计在 7 d 之内可能发生早产的 ICP 患者,或病情严重需计划终止妊娠的促肺成熟(Ⅲ);

(5)强调治疗过程中加强胎儿监护,把握终止妊娠时机(Ⅲ)。

#### (五)药物性胆汁淤积性肝病

1. 药物性胆汁淤积性肝病的诊断:药物是引起肝细胞性胆汁淤积的常见原因。药物引起的肝损伤可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型及混合型,其中约 20%~25% 为胆汁淤积型,特点是  $AKP > 2 \times ULN$  或 R 值(R 为 ALT/ULN 与 AKP/ULN 的比值)  $\leq 2$ <sup>[51]</sup>。药物几乎可以导致所有类型的肝损伤<sup>[52]</sup>。引起药物性胆汁淤积的常见药物包括血管紧张素转换酶抑制剂、阿莫西林/克拉维酸、冬眠灵、氯丙嗪、红霉素和中草药等。药物在 CYP450 等药酶的作用下产生的部分代谢产物可与载体蛋白或核酸结合,形成抗原,通过激发自身免疫反应,造成肝细胞膜  $Na^+-K^+-ATP$  酶和毛细胆管膜的  $Mg^{2+}-ATP$  酶的活性下降,毛细胆管周围的肌动蛋白纤维受损,影响肝细胞膜的通透性和毛细胆管转运体,导致肝内胆汁酸排泄障碍,损伤肝脏<sup>[53]</sup>。

药物性肝损伤目前尚无统一的诊断标准。中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组根据急性 DILI 的主要临床特点,将其诊断线索归纳为:①排除肝损伤的其他病因;②具有急性药物性肝损伤血清学指标改变的时序特征;③肝损伤符合该药已知的不良反应特征。根据上述临床线索,则列出 3 种 DILI 的关联性评价:

(1)诊断标准:①有与药物肝损伤发病规律相一致的潜伏期;②有停药后异常肝脏指标迅速恢复的临床过程;③必须排除其他病因或疾病所致的肝损伤;④再次用药反应阳性。符合以上诊断标准的①+②+③,或前 3 项中有 2 项符合,加上第④项,均可确诊为药物性肝损伤。

(2)排除标准:①不符合药物性肝损伤的常见潜伏期;②

停药后肝脏异常升高指标不能迅速恢复;③有导致肝损伤的其他病因或疾病的临床证据。如具备第③项,且具备第①、②项中的任何 1 项,则认为药物与肝损伤无关。

(3)疑似病例:①用药与肝损伤之间存在合理的时序关系,但同时存在可能导致肝损伤的其他病因或疾病状态;②用药与发生肝损伤的时序关系评价没有达到相关性评价的提示水平,但也没有导致肝损伤的其他病因或临床证据。对于疑似病例,应采用国际共识意见的 RUCAM 评分系统进行量化评估。

2. 药物性胆汁淤积性肝病的治疗:治疗关键是停用和防止重新给予引起肝损伤的药物、属于同一生化家族的药物(以防止有相关化学结构的药物间的交叉毒性反应)。同时应尽快清除和排泄体内药物。

保肝药物应尽量简化,应用疗效确切的药物,可选择的药物包括 SAmE、UDCA、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等。动物实验表明 SAmE 可以改善药物性肝损伤时氧化应激状态、线粒体功能障碍,改善乙醇诱导性细胞色素  $P_{450}$  的活性,促进肝脏恢复<sup>[54-55]</sup>。临床研究表明血液病或肿瘤患者化疗同时加用 SAmE 与未加用 SAmE 患者比较肝脏生化指标(ALT、AST、TBil、 $\gamma$ -GT)明显改善,减少了因肝损伤而减少化疗药物剂量、缩短化疗时间的比例<sup>[56-59]</sup>。一项 Meta 分析显示 SAmE 可显著降低药物性肝损伤患者的血清总胆红素和 ALT 水平<sup>[60]</sup>。熊去氧胆酸可有效治疗 DILI,尤其是对胆汁淤积型和混合型患者更为合适。多烯磷脂酰胆碱治疗 DILI 可以显著减低血清 TBil、ALT、AST、 $\gamma$ -GT 水平<sup>[61]</sup>。皮质激素在药物诱导的胆汁淤积性肝病中可考虑使用,特别是那些有免疫高敏感性证据者<sup>[2]</sup>,但应监测其相关不良反应。对于药物治疗效果欠佳、病情迁延不愈者,可以酌情考虑人工肝支持治疗<sup>[62]</sup>。

**推荐:**①药物几乎可以引起所有类型的肝损伤,其中 20%~25% 为胆汁淤积型肝损伤,其特点为  $AKP > 2 \times ULN$  或 R 值(R 为 ALT/ULN 与 AKP/ULN 的比值)  $\leq 2$ ,预后相对良好(Ⅰ);②治疗关键是停用和防止重新给予引起肝损伤的药物、属于同一生化家族的药物,多数患者停药后可逐渐恢复(Ⅲ);③治疗用药应尽量简化,SAmE 治疗药物性肝损伤疗效确切(Ⅰ),其他药物可选择 UDCA、多烯磷脂酰胆碱等(Ⅱ)。对于免疫介导的药物性胆汁淤积,可以考虑使用皮质激素治疗(Ⅲ)。

#### (六)各型病毒性肝炎所致胆汁淤积性肝病

1. 病毒性肝炎所致胆汁淤积性肝病的诊断:各型病毒性肝炎均可引起胆汁淤积型肝炎,分为急性、慢性两型。急性淤胆型肝炎中,以 HBV、HEV 较为常见。临床表现病初类似



急性黄疸型肝炎,如发热、食欲下降、恶心、厌油、乏力,随着症状减轻,黄疸加深并出现皮肤瘙痒、灰白便,化验肝功能直接胆红素比例占 TBil 的 60% 以上,AKP、GT 可明显增高,相关病毒标志物阳性。慢性淤胆型肝炎是指在慢性肝炎或肝炎肝硬化基础上出现胆汁淤积的表现,以 HBV、HEV 重叠感染多见。长时间重度黄疸不退,可导致继发性胆汁性肝硬化,甚至可因肝损伤加重而引起肝功能衰竭。

2. 病毒性肝炎所致胆汁淤积性肝病的治疗:治疗方面首先强调病因治疗,如慢性乙型肝炎患者应积极抗病毒治疗,在此基础上进行保肝、改善胆汁淤积治疗。

除常规保肝药物外,可选择 SAME、UDCA、托尼茶酸、活血化瘀中药制剂<sup>[6,15,48-49,63-64]</sup>。研究表明在急慢性淤胆型肝炎患者中应用 SAME、UDCA,有较好的耐受性,退黄效果优于常规保肝治疗<sup>[64-66]</sup>。2010 年的一项大样本、多中心的回顾性研究评估了病毒性肝炎[乙型肝炎和(或)戊型肝炎]所致肝内胆汁淤积的中国患者应用 SAME 注射液的疗效和安全性,共有 16 家中心参加,筛选 1280 例患者,随机入组 905 例,结果显示 SAME 治疗 14 d,总胆红素降低 50% 患者比例达 37.7%,在戊型肝炎患者中,该比例可提高至 58.3%,轻、中、重度胆汁淤积的患者应用 SAME 14 d 均能够有效改善生化指标,SAME 2000 mg/d 较 1000 mg/d 疗效更佳,总体安全性良好。但多药合用不能额外获益<sup>[67]</sup>。有学者认为,在排除禁忌证情况下,可短程使用肾上腺皮质激素<sup>[2]</sup>。一项纳入 150 例慢性淤胆型乙型肝炎患者的研究中,随机分为腺苷蛋氨酸组、糖皮质激素组、前列腺素 E<sub>1</sub> 组、人工肝组,结果显示腺苷蛋氨酸组黄疸消退明显,肝功能和临床症状恢复较快,病程较短;其次是前列腺素 E<sub>1</sub> 组;人工肝组治疗也很有效,但费用较昂贵;糖皮质激素组疗效尚可,但病程较长,且容易并发细菌、真菌感染以及出血等,应慎重使用<sup>[68]</sup>。

**推荐:**①各型病毒感染均可引起胆汁淤积型肝炎,成人以 HBV、HEV 为主,长期重度黄疸不退提示预后不良(Ⅲ);②治疗上可选用 SAME、UDCA 以及中西医结合治疗(Ⅱ);③在排除禁忌证情况下,可短程使用肾上腺皮质激素,但要密切监测其不良反应(Ⅲ)。

#### (七)酒精性肝病合并胆汁淤积

1. 酒精性肝病合并胆汁淤积的诊断:酒精性肝病是因长期大量饮酒所致的肝脏疾病,初期常表现为脂肪肝,进而可发展为酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化。各型酒精性肝病均可发生胆汁淤积。急性酒精性胆汁淤积罕见,酒精性脂肪肝患者也极少发生胆汁淤积。而大约 25% 慢性酒精性肝病合并肝内胆汁淤积,且往往提示预后不良<sup>[69]</sup>。

酒精性肝病的诊断标准如下<sup>[70]</sup>:①有长期饮酒史,一般超过 5 年,乙醇摄入量男性  $\geq 40$  g/d,女性  $\geq 20$  g/d,或 2 周内有大量饮酒史,乙醇摄入量  $> 80$  g/d;②临床症状为非特异性,可无症状,或有右上腹胀痛、食欲不振、乏力、体质量减轻、黄疸等;随着病情加重,可有神经精神症状和蜘蛛痣、肝掌等表现;③血清天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、 $\gamma$ -GT、总胆红素、凝血酶原时间、平均红细胞容积和缺糖转铁蛋白等指标升高。其中 AST/ALT  $> 2$ 、 $\gamma$ -GT 升高、MCV 升高为酒精性肝病的特点,而缺糖转铁蛋白测定虽然较特异但临床未常规开展。禁酒后这些指标可明显下降,通常 4 周内基

本恢复正常(但  $\gamma$ -GT 恢复较慢),有助于诊断;④肝脏超声或 CT 检查有典型表现;⑤排除嗜肝病毒现症感染以及药物,中毒性肝损伤和自身免疫性肝病等。

符合第①、②、③项和第 5 项或第①、②、④项和第 5 项可诊断酒精性肝病;仅符合第①、②项和第 5 项可疑诊酒精性肝病。符合第①项,同时有病毒性肝炎现症感染证据者,可诊断为酒精性肝病伴病毒性肝炎。

2. 酒精性肝病合并胆汁淤积的治疗:酒精性肝病的治疗原则为戒酒和营养支持,减轻酒精性肝病的严重程度,改善已存在的继发性营养不良和对症治疗酒精性肝硬化及其并发症<sup>[71]</sup>。戒酒是酒精性肝病最主要的治疗措施,同时应重视营养支持治疗。

常规药物治疗可选择多烯磷脂酰胆碱、甘草酸制剂、水飞蓟素类<sup>[72]</sup>。动物实验研究表明 SAME 可以减轻酒精引起的线粒体损伤,改善肝功能<sup>[73-74]</sup>。临床研究表明 SAME 长期治疗可降低酒精性肝硬化患者的病死率,延长生存期或延迟肝移植<sup>[75]</sup>。多烯磷脂酰胆碱对酒精性肝病患者有防止组织学恶化的趋势。甘草酸制剂、水飞蓟素类、多烯磷脂酰胆碱和还原型谷胱甘肽等药物有不同程度的抗氧化、抗感染、保护肝细胞膜及细胞器等作用,临床应用可改善肝脏生物化学指标<sup>[76]</sup>。

在酒精性肝病中研究最广泛的是激素的使用,但要排除严重肝炎,以及并发胰腺炎、消化道出血、肾衰竭或活动性感染的患者。对于合并胆汁淤积的重症病例<sup>[77-78]</sup>,推荐使用肾上腺皮质激素治疗,如果使用激素 7 d 内黄疸无消退,提示无应答,应停用激素,避免不良反应发生。AASLD 的酒精性肝病诊疗指南中推荐的预后评估方法是 Maddrey 判别函数(maddrey discriminant function, MDF), $MDF = 4.6 \times (\text{患者的凝血酶原时间} - \text{对照凝血酶原时间}) + \text{总胆红素}(\text{mg/dl})$ <sup>[69]</sup>。激素使用的阈值(MDF 评分  $\geq 32$  定义为高风险病死率患者)可能存在一个最大限度,超过这个阈值,以减少炎症级联反应的内科治疗可能弊大于利。当  $MDF > 54$  的患者比起不处置的患者,使用激素有更高的病死率。应用激素治疗的剂量和疗程在临床试验中是多变的,AASLD 指南建议接受 40 mg/d、使用 4 周,然后减量维持 2~4 周或者停药的方案。中华医学会发布的酒精性肝病诊疗指南未对剂量和疗程提出推荐意见。因为迄今为止的研究大部分都是小样本,而且纳入和排除标准、剂量以及应用的患者人群各不相同,统计的异质性也妨碍了研究者整体的分析结果,可能导致分析的偏倚或混乱。因此指南建议,将特定患者的数据和临床试验交互进行荟萃分析,分析的结果显示,激素治疗组患者的短期生存率有明显的提高(84.6% vs 64.3%)。尽管绝对风险下降不明显,但相对风险降低了 30%,激素治疗 5 例患者可避免 1 例死亡。

**推荐:**①慢性酒精性肝病合并肝内胆汁淤积提示预后不良(Ⅱ);②戒酒是酒精性肝病最主要的治疗措施,同时应重视营养支持治疗(Ⅲ);③腺苷蛋氨酸可以改善酒精性淤胆性肝病的临床症状和生化指标,长期治疗可延长生存期或延迟肝移植(Ⅰ),多烯磷脂酰胆碱对酒精性肝病患者有防止组织学恶化的趋势(Ⅰ),甘草酸制剂、水飞蓟素类、多烯磷脂酰胆碱和还原型谷胱甘肽等药物有不同程度的抗氧化、抗感染、保护肝细胞膜及细胞器等作用,临床应用可改善肝脏生



物化学指标(Ⅱ);④合并胆汁淤积的重症病例,如果 MDF 评分 > 32,且排除胃肠道出血、细菌感染等激素禁忌证,推荐使用肾上腺皮质激素治疗(Ⅰ)。

**专家委员会(按姓氏拼音顺序):**陈永平、陈晓星、成军、段雪飞、范小玲、郭利民、郭威、韩萍、韩玉坤、李东良、廖慧钰、雷春亮、任万华、沙卫红、沈薇、王艳斌、王宪波、王笑梅、吴云忠、谢雯、杨宝山、袁平戈、于红卫、尤红、赵红

### 参 考 文 献

- Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(7):776-782.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines; management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*, 2009, 51(2):237-267.
- Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology*, 2000, 31(4):1005-1013.
- Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis*, 2007, 27(2):161-172.
- Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006, 3(6):318-328.
- Yang X. S-adenosyl-methionine for the treatment of drug-induced liver disease in 20 patients. *World Chin J Digestol*, 2001, 9:807.
- Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(4):855-860.
- Milkiewicz P. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*, 2008, 12:461-472.
- Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*, 2006, 12(12):1813-1824.
- Pust T, Denk GU, Parhofer KG, et al. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 2006, 45(6):887-891.
- Bellmann R, Graziadei IW, Feistritz C, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl*, 2004, 10(1):107-114.
- Lemoine M, Revaux A, Francoz C, et al. Albumin liver dialysis as pregnancy-saving procedure in cholestatic liver disease and intractable pruritus. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(42):6572-6574.
- Macia M, Aviles J, Navarro J, et al. Efficacy of molecular adsorbent recirculating system for the treatment of intractable pruritus in cholestasis. *Am J Med*, 2003, 114(1):62-64.
- Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA*, 2003, 289(2):217-222.
- 张妹娜, 王佳贺, 韩永辉. 托尼蔡酸治疗老年戊型肝炎. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(8):660-662.
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2009, 50(1):291-308.
- Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 2005, 128(2):297-303.
- Ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, et al. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(9):2044-2050.
- Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 2006, 130(3):715-720.
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2008, 48(3):871-877.
- 段维佳, 张福奎, 欧晓娟, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者对熊去氧胆酸应答欠佳的影响因素. *中华肝病杂志*, 2011, 19(2):118-120.
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2008, 48(3):871-877.
- Honda A, Ikegami T, Nakamuta M. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology*, 2012. [Epub ahead of print]
- Han XF, Wang QX, Liu Y. Efficacy of fenofibrate in Chinese patients with primary biliary cirrhosis partially responding to ursodeoxycholic acid therapy. *J Dig Dis*, 2012, 13(4):219-224.
- Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology*, 2002, 35(2):409-413.
- 邱德凯, 李新民, 魏珏, 等. 107 例自身免疫性肝炎及其重叠综合征患者的临床分析. *中华肝病杂志*, 2008, 16(5):367-371.
- Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol*, 2006, 44(2):400-406.
- Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(21):3368-3373.
- Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, et al. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2006, 44(1):85-90.
- Maggis JR, Chapman RW. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(3):377-383.
- Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med*, 1997, 336(10):691-695.
- Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*, 2005, 129(5):1464-1472.
- Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis: throwing the urso out with the bathwater. *Hepatology*, 2009, 50(3):808-814.
- Shi J, Li Z, Zeng X, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res*, 2009, 39(9):865-873.
- Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year

- multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*, 2005, 129(5):1464-1472.
- 36 Pawlick TM, Olbrecht VA, Pitt HA, et al. Primary sclerosing cholangitis; role of extrahepatic biliary resection. *J Am Coll Surg*, 2008, 206(5):822-830.
- 37 Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl*, 2008, 14(2):181-185.
- 38 Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transpl*, 2009, 15(3):330-340.
- 39 Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*, 2000, 33(6):1012-1021.
- 40 Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*, 2004, 40(2):467-474.
- 41 Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol*, 2002, 1(1):20-28.
- 42 Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*, 2008, 47:1067-1076.
- 43 Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABC B4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis*, 2007, 27(1):77-98.
- 44 Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG*, 2004, 111(7):676-681.
- 45 Glantz A, Marschall HU, Lammert F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*, 2005, 42(6):1399-1405.
- 46 Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*, 2005, 129(3):894-901.
- 47 Binder T, Salaj P, Zima T, et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med*, 2006, 34(5):383-391.
- 48 Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG*, 2004, 111(1):17-21.
- 49 Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(12):2479-2488.
- 50 Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology*, 2006, 131(1):283-311.
- 51 吴晓宁, 尤红, 贾继东. 2003-2007 年国内药物性肝损伤临床特点文献综合分析. *肝脏*, 2008, 13(6):463-466.
- 52 Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*, 2009, 62(6):481-492.
- 53 Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(14):1677-1689.
- 54 Michael Brown J, Ball JG, Wright MS. Novel protective mechanisms for S-adenosyl-L-methionine against acetaminophen hepatotoxicity: improvement of key antioxidant enzymatic function. *Toxicol Lett*, 2012, 212(3):320-328.
- 55 Wang X, Cederbaum AI. S-adenosyl-L-methionine attenuates hepatotoxicity induced by agonistic Jo2 Fas antibody following CYP2E1 induction in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(1):44-52.
- 56 Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res*, 2003, 23(6D):5173-5179.
- 57 Neri S, Signorelli SS, D Ierna, et al. Role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in cyclosporin-induced cholestasis. *Clin Drug Invest*, 2002, 22(3):191-195.
- 58 Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(3):345-349.
- 59 Vincenzi B, Daniele S, Frezza AM, et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer*, 2012, 20(1):135-139.
- 60 赵攀, 段光锋, 杜丽, 等. 腺苷蛋氨酸治疗药物性肝损伤效果的系统评价. *胃肠病学和肝病杂志*, 2011, 20(4):341-344.
- 61 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3):252-256.
- 62 Chou JW, Yu CJ, Chuang PH, et al. Successful treatment of fosinopril-induced severe cholestatic jaundice with plasma exchange. *Ann Pharmacother*, 2008, 42(12):1887-1892.
- 63 徐道振主编. 病毒性肝炎临床实践. 北京: 人民卫生出版社. 2006.
- 64 张学凤, 郭辉. 熊去氧胆酸胶囊治疗老年戊型淤胆型肝炎的临床观察. *中国老年保健医学*, 2008, 6(1):62.
- 65 Wang BE. Ademetionine 1, 4-Butanedisulphonate vs traditional Chinese Medicine for the treatment of acute viral hepatitis with hepatocellular jaundice. *Clin Drug Invest*, 2001, 21(10):685-694.
- 66 Wang BE. Ademetionine 1, 4 Butanedisulphonate vs traditional Chinese Medicine for the treatment of hepatocellular jaundice complicating chronic viral hepatitis. *Clin Drug Invest*, 2001, 21(11):765-773.
- 67 Xie W, Zhao H, Chen Y, et al. The 2nd International Conference on Viral Hepatitis, 2012. Poster.
- 68 汪国运, 蔡卫民, 陈峰, 等. 150 例高胆红素血症慢性乙型病毒性肝炎治疗体会. *肝脏*, 2007, 12(3):228-229.
- 69 O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology*, 2010, 51(1):307-328.
- 70 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病组. 酒精性肝病诊疗指南(2010 年修订版). *中华肝脏杂志*, 2010, 18(3):167-170.
- 71 Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin prsct Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4(1):24-34.
- 72 Barve A, Khan R, Marsano L. Treatment of alcoholic liver disease. *Ann Hepatol*, 2008, 7(1):5-15.
- 73 Sykora P, Kharbanda KK, Crumm SE, et al. S-adenosyl-L-methionine co-administration prevents the ethanol-elicited dissociation of hepatic mitochondrial ribosomes in male rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33(1):1-9.
- 74 Andringa KK, King AL, Eccleston HB, et al. Analysis of the liver

- mitochondrial proteome in response to ethanol and S-adenosylmethionine treatments; novel molecular targets of disease and hepatoprotection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(5):G732-G745.
- 75 Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*, 1999, 30(6):1081-1089.
- 76 马安林, 郭新珍, 刘霞, 等. 双环醇与多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝病的疗效比较. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(6):471-472.
- 77 王菲, 王炳元. 糖皮质激素在重症酒精性肝炎治疗中的应用. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(8):630-633.
- 78 Barve S, Joshi-Barve S, Song Z, et al. Interactions of cytokines, S-adenosylmethionine, and S-adenosylhomocysteine in alcohol-induced liver disease and immune suppression. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(Suppl 3):S38-S42.

(收稿日期:2013-01-12)

(本文编辑:孙荣华)

胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识 2013 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2013, 7(1):134-144.

