

原发性胆汁性肝硬化 44 例临床和免疫学及病理学特征分析

王海霞, 张彩彩, 宋其双

作者单位: 266061 山东, 青岛科技大学附属医院(王海霞); 271000 山东, 泰山医学院附属医院传染科(张彩彩, 宋其双)

作者简介: 王海霞(1975-), 女, 医学博士, 副教授, 研究方向: 传染病学及肝脏病学。E-mail: 458763890@qq.com

[摘要] **目的** 了解原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者的临床、免疫学和病理学特点。**方法** 回顾性分析 44 例 PBC 患者的一般资料、临床特点、生化检查、免疫学检查、自身抗体和病理的结果。**结果** 44 例 PBC 患者男女比例 1:7.8, 发病年龄为(57.68 ± 10.71)岁, 首次发病诊断分别为肝功能异常(23 例, 52.27%)、肝硬化(11 例, 25.00%)、自身免疫性肝炎(2 例, 4.55%)等; 临床表现主要为乏力(25 例, 56.82%), 皮肤瘙痒(17 例, 38.64%), 黄疸(16 例, 36.36%), 口干、眼干(15 例, 34.09%)等。PBC 重叠自身免疫性肝炎(AIH)7 例(15.91%), 合并其他自身免疫性疾病 25 例(56.82%), 生化检查显示碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽(GGT)水平升高, IgM 升高明显, 自身抗体中以 ANA、AMA、AMA-M2 阳性者为主。肝活检 25 例, 17 例可见肝小叶内散在点、片状坏死, 20 例汇管区碎屑状坏死, 21 例汇管区淋巴细胞浸润, 11 例细小胆管增生, 16 例纤维组织增生, 6 例假小叶形成, 6 例胆管上皮变性, 7 例胆管炎性细胞浸润, 3 例肝小叶内及汇管区见肉芽肿形成, 5 例小叶间胆管消失, 3 例羽毛状变性, 2 例胆栓形成, 6 例小叶间胆管炎。**结论** PBC 女性多见, 发病和临床表现无特异性, 肝功能检查以胆汁淤积为主, AMA、AMA-M2 阳性可诊断。肝组织学改变小叶间胆管炎、胆管数目减少, 汇管区淋巴细胞聚集、肉芽肿形成、细小胆管增生, 以及肝细胞羽毛状变性是主要病理特点。

[关键词] 原发性胆汁性肝硬化; 免疫学; 病理学; 临床特征

[中图分类号] R 657.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)10-0876-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.10.09

Clinical, immunological and pathological characteristics of primary biliary cirrhosis: a report of 44 cases

WANG Hai-xia, ZHANG Cai-cai, SONG Qi-shuang. Qingdao University of Science and Technology, Shangdong 266061, China

[Abstract] **Objective** To summarize the clinical, immunological and pathological features of primary biliary cirrhosis(PBC). **Methods** The data of 44 PBC patients were retrospectively analyzed, including the general information, clinical characteristics, and results of the biochemical, immunological and pathological examinations. **Results** Most of the PBC patients were women, with a mean age of (57.68 ± 10.71) years, and the ratio of male to female was 1:7.8. Of all the patients, 52.27% were presented with abnormal liver function hepatitis, 25.00% with cirrhosis and 11.36% with autoimmune liver diseases. The main clinical manifestations included fatigue(56.82%), pruritus (38.64%), jaundice(34.5%), xerostomia and keratoconjunctivitis sicca(34.09%). PBC complicated with autoimmune hepatitis(AIH) covered in 15.91% patients, and those complicated with other autoimmune diseases accounted for 56.82%. Biochemical examination showed the elevated levels of serum alkaline phosphatase(ALP) and serum gamma glutamyl transpeptidase(GGT) in PBC patients. High levels of immunoglobulin M(IgM) were tested in most PBC patients. The positive percentage of antinuclear antibody(ANA) was 95.45%, and antimitochondrial antibody(AMA) and antibody of anti-mitochondrial M2 subtype(AMA-M2) were 90.91%. In 25 patients who received liver biopsy, the main histopathological changes were: punctiform and focus-form necrosis, piecemeal necrosis, necroinflammation of interlobular bile ducts, smaller bile duct proliferation, fibrosis, pseudolobular formation inflammation aggregation around small bile duct, anuloma formation, small bile duct vanish, feathery degeneration of hepatocytes, bilirubi-nostasis in canaliculi and cholangitis of interlobular bile ducts. **Conclusion** PBC occurs more frequently in females than in males, and the onset and clinical features are not typical. The liver function test reveals acholestatic

pattern. Positive AMA/AMA-M2 may be crucial to the diagnosis of PBC. The histopathological hallmarks of PBC are mecroinflammation and ductopenia involved mainly in the interlobular bile ducts, lymphocyte aggregation, granuloma formation and bile ductular proliferation in the portal area; and feathery degeneration of the hepatocytes.

[Key words] Primary biliary cirrhosis; Immunology; Pathology; Clinical characteristic

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种好发于中年女性的慢性进行性自身免疫性胆汁淤积性肝病^[1],病理上表现为进行性胆管破坏,伴汇管区和汇管区周围炎症及肝纤维化,最终导致肝硬化^[2]。全世界均有该病分布,发病率约为每百万人口中 40~400 例^[3]。我国尚缺乏确切的发病资料,既往认为本病少见或罕见,近年来随着对此病认识的加深和诊断技术的提高,发现并不少见。我们对 44 例 PBC 患者的临床、免疫学和病理学特点进行分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料 44 例均为 2000-01~2008-08 我院确诊为 PBC 的住院患者,其中男 5 例,女 39 例,男女比例为 1:7.80;发病年龄为(57.68±10.71)岁,其中男(52.71±9.96)岁,女(61.40±17.56)岁,男女发病年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。符合 2000 年美国肝脏病研究协会(AASLD)的 PBC 处理指南^[4]。

1.2 方法

1.2.1 肝功能检查指标 肝功能检查采用美国 BECKMAN COULTER 公司生产的全自动免疫发光仪 ACCESS 测定,指标主要包括:血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)参考值范围(5~40 U/L)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)参考值范围(13~35 U/L)、碱性磷酸酶(ALP)参考值范围(40~150 U/L)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)参考值范围(7~45 U/L)、总胆红素(TBil)参考值范围(2~25 $\mu\text{mol/L}$)、直接胆红素(DBil)参考值范围(1.7~8 $\mu\text{mol/LU/L}$)、总蛋白(TP)参考值范围(65~85 g/L)、白蛋白(ALB)参考值范围(40~55 g/L)、球蛋白(GLO)参考值范围(20~40 g/L)、总胆汁酸(TBA)参考值范围(0~10 $\mu\text{mol/L}$)。

1.2.2 自身抗体的检测 采用美国德灵公司 BN-P 全自动特种蛋白分析仪测定,指标包括抗线粒体抗体(AMA)、AMA-M2、抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗肝肾微粒体抗体(抗 LAK)、抗肝特异性脂蛋白抗体(抗 LSP)、抗可溶性肝脏抗原抗体(抗 SLA)、抗核糖体抗体(抗 RNP)、抗着丝点抗体(抗 ACA)、抗肝细胞膜抗体(抗 LMA)、抗肝细胞膜特异性脂蛋白抗体(抗 LSP)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗 SSA、抗 SSB、抗 Sm、抗 SDNA、

SCL-70、抗 JO-1 等,参考值范围为阴性。

1.2.3 肝组织活检 25 例患者进行了肝组织活检,蜡块包埋,切成 4 μm 厚度切片,常规 HE Masson CK19 染色。

1.3 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现 首次发病诊断为肝功能异常者 23 例(52.27%);肝硬化者 11 例(25.00%);PBC 者 4 例(9.09%);自身免疫性肝炎(AIH)、药物性肝损害者各 2 例(4.55%);原发性硬化性胆管炎(PSC)、淋巴瘤者各 1 例(2.27%)。24 例(54.55%)平均误诊时间为(2.38±0.77)年,最长误诊时间为 6 年。主要症状为乏力 25 例(56.82%),皮肤瘙痒 17 例(38.64%),黄疸 16 例(36.36%),口干、眼干 15 例(34.09%),下肢水肿 12 例(27.27%),腹胀、纳差各 11 例(25.00%),口苦、关节疼痛和呕血黑便各 5 例(11.36%),齿龈出血 4 例(9.09%),恶心 3 例(6.82%),发热、肝区不适各 2 例(4.55%)。主要体征为肝大 15 例(34.09%),脾大 14 例(31.82%),猖獗齿 4 例(9.09%),黄色瘤 2 例(4.55%)。PBC 重叠 AIH7 例(15.91%),合并其他自身免疫性疾病 25 例(56.82%),其中干燥综合征 13 例(29.55%),糖尿病 3 例(6.82%),甲状腺机能减退症、桥本氏甲状腺炎、类风湿性关节炎各 2 例(4.55%),大动脉炎、皮肤淀粉样变、肾病综合征各 1 例(2.27%)。合并有骨质疏松者 5 例(11.36%)。

2.2 肝功能指标 44 例 PBC 患者 ALT(60.14±53.35)U/L,AST(80.23±57.16)U/L,AST/ALT(1.67±1.25),ALP(310.64±211.17)U/L,GGT(217.26±204.69)U/L,TP(66.44±8.58)g/L,ALB(33.86±6.01)g/L,GLO(32.54±6.88)g/L,TBil(52.18±69.51) $\mu\text{mol/L}$,DBil(35.88±54.57) $\mu\text{mol/L}$,TBA(76.14±84.51) $\mu\text{mol/L}$ 。其中有 32 例(72.73%)ALP 高于正常值上限(ULN),ALP>3 ULN 者 12 例(27.27%);38 例(86.36%)GGT 高于正常值上限,GGT>3 ULN 者 31 例(70.45%);AST/ALT≥1 者 32 例(72.73%),33 例(75.00%)TBA 高于正常值上限,22 例(50.00%)TBil 高于正常值上限,10 例(22.72%)

GLO 高于正常值上限。

2.3 免疫学指标 44 例 PBC 患者 IgG(1829.52 ± 301.17)ng/ml, IgA(405.97 ± 196.70)ng/ml, IgM(388.37 ± 270.83)ng/ml, C3(102.50 ± 24.66)mg/ml, C4(14.62 ± 6.25)mg/ml。其中 24 例(54.55%)IgM 高于正常值上限,10 例(22.73%)IgG 高于正常值上限,7 例(15.91%)IgA 高于正常值上限。C3、C4 水平无明显升高。

2.4 自身抗体检测 44 例 PBC 患者中 ANA 阳性为 42 例(95.45%),AMA 阳性者 40 例(90.91%),AMA-M2 阳性者 40 例(90.91%),抗 SSA 阳性者 3 例(6.82%),抗 SSB 阳性及抗 RNP 阳性者各 1 例(2.27%),其余抗体均阴性。

2.5 肝脏病理学改变 肝活检 25 例患者中 I 期 8 例,II 期 7 例,III 期 5 例,IV 期 5 例。17 例患者可见肝小叶内散在点、片状坏死,20 例患者汇管区碎屑状坏死,21 例患者汇管区淋巴细胞浸润,11 例患者细小胆管增生,16 例患者纤维组织增生,6 例患者假小叶形成,6 例患者胆管上皮变性,7 例胆管炎性细胞浸润,3 例肝小叶内及汇管区见肉芽肿形成,5 例小叶间胆管消失,3 例患者羽毛状变性,2 例胆栓形成,6 例小叶间胆管炎。

3 讨论

3.1 在我国自身免疫性肝病既往未受重视,临床易导致误诊。PBC 作为自身免疫性肝病的一种,起病隐匿,有一个相对可以预测的演变过程,从无症状到有症状平均需 6~8 年,从出现症状到死亡平均 8~10 年^[5],因此早期诊断尤为重要。本组资料中 44 例患者有 54.55% 存在不同时间的误诊,最长达 6 年之久。在就诊过程中,初诊肝功能异常者 23 例,肝硬化者 12 例,其中 5 例以上消化道出血为主诉首诊。但我们也应该看到随着对疾病认识的加深和诊疗水平的提高,有 5 例首诊即考虑自身免疫性肝病。本资料结果显示,男女比例为 1:7.8,好发年龄在 50~70 岁,与文献^[6,7]报道基本相符。PBC 患者以乏力、皮肤瘙痒为主要症状^[8],本组资料中上述异常率分别为 56.82%、38.64%。值得注意的是有 15 例(34.09%)患者以口干、眼干为主诉就诊,进一步检查证实为 PBC。除肝、脾肿大是 PBC 患者的主要体征外,如出现黄色瘤、猖獗齿应考虑 PBC 可能。骨质疏松作为 PBC 的并发症,与胆汁淤积有关,文献报道 PBC 患者有 14.3% 存在骨质疏松^[9]。本组资料中骨质疏松发病率为 11.36%,比文献^[9]报道发生率低,与我们未将骨扫描作为常规检查,仅在患者

有症状时检查有关。

3.2 实验室检查中,ALP 和 GGT 升高是 PBC 最突出的生化异常,一般可升高 3~4 倍,且可见于无症状患者及疾病早期。大多数患者 TBA 升高,多数患者 TBil 升高,提示血清胆汁酸水平反映胆汁淤积的敏感性高于胆红素。ALT 和 AST 有升高,但一般低于正常 5 ULN,令人感兴趣的是 AST/ALT≥1 的 AIH 患者达 72.73%,这与常见的病毒性肝炎有所不同,提示 PBC 的肝损伤以肝内胆汁淤积为主,肝细胞损害较轻。另外免疫球蛋白尚有高 IgG、IgM 血症,除重叠 AIH 外,球蛋白水平无明显升高。血清 AMA 或 AMA-M2 阳性为 PBC 最突出的免疫学指标异常,是最重要的早期诊断手段,其敏感性和特异性均超过 90%^[10]。本组资料中 AMA-M2 阳性率 90.91%,与文献相符。有 5 例患者 AMA-M2 阴性,但有典型肝内胆汁淤积症状和生化改变,这部分患者行肝穿刺活检组织病理学检查发现典型的 PBC 病理特征,也诊断为 PBC,称之为 AMA 阴性的 PBC^[11]。

3.3 PBC 常合并其他的自身免疫性疾病如干燥综合征、硬皮病、桥本氏甲状腺炎等^[12,13],其中以干燥综合征和甲状腺疾病比较常见,发生率分别为 31% 和 7%^[14]。本组资料显示 PBC 患者中 56.82% 存在其他类型自身免疫性疾病,其中合并干燥综合征 29.55%,与文献^[14]报道基本相符。

3.4 PBC 患者大多数有特征性病理改变,即小叶间胆管炎、汇管区淋巴细胞聚集、细小胆管增生、而汇管区有的小胆管消失,严重者呈现胆管消失综合征。表现为胆管改变为主的病理改变,尤其以小胆管明显,与文献^[15]报道相符。病理诊断是诊断 PBC 尤其是 AMA-M2 阴性的 PBC 的确诊依据。

因此,对于 ALP 和(或)GGT 持续升高的中年女性患者,要在排除病毒性肝炎、药物及酒精性肝损害等常见原因基础上,要高度考虑 PBC 可能,尽早进行 AMA 及 AMA-M2 的测定,如有条件可行肝穿刺活检组织病理学检查来早期发现和确诊 PBC。

参考文献

1 Purohit T, Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation and therapy[J]. World J Hepatol, 2015, 7(7): 926-941.
2 Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(25): 7683-7708.
3 Sood S, Gow PJ, Christie JM, et al. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations[J]. Gastroenterology, 2004, 127: 470-475.
4 Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The Ameri-

can association for the study of liver diseases practice guideline[J]. Hepatology, 2000, 31(4): 1005-1013.

5 邱德凯, 马 雄, 主编. 自身免疫性肝病基础与临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 131-242.

6 Dahlan Y, Smith L, Simmans D, et al. Pediatric-onset primary biliary cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2003, 125(5): 1476-1479.

7 Sakaguchi F, Mori M, Zeniya M, et al. A cross-sectional study of primary biliary cirrhosis in Japan; citilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid[J]. J Epidemiol, 2005, 15(1): 24-28.

8 Bergasa NV. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis[J]. Clin Liver Dis, 2003, 7(4): 879-900.

9 Floreani A, Mega A, Camozzi V, et al. Is osteoporosis a peculiar association with primary biliary cirrhosis? [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(34): 5347-5350.

10 Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis[J]. Lancet, 2003, 362(9377): 53-61.

11 Leuschner M, Dietrich CF, You T, et al. Characterisation of patients with primary biliary cirrhosis responding to long term ursodeoxycholic acid treatment[J]. Gut, 2000, 46(1): 121-126.

12 Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study[J]. QJM, 2004, 97(7): 397-406.

13 Rust C, Beuers U. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(21): 3368-3373.

14 ZuKowski TH, Jorgensen RA, Dickson ER, et al. Autoimmune conditions associated with p rimary biliary cirrhosis: response to ursodeoxycholic acid therapy[J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93(6): 958-961.

15 石晓燕, 张长淮, 贾继东, 等. 27 例原发性胆汁性肝硬化的组织病理学特征[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 338-340.

[收稿日期 2016-01-21][本文编辑 刘京虹]

博硕论坛 · 论著

老年人肾脏疾病的临床表现与病理特点分析

刘小聪, 邵思南, 张燕林

作者单位: 361003 福建, 厦门大学附属第一医院暨福建医科大学教学医院肾内科
作者简介: 刘小聪(1980-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 老年肾脏病及原发性肾小球疾病的诊治。E-mail: liuxc042157@126.com
通讯作者: 张燕林(1959-), 男, 大学本科, 学士学位, 主任医师, 研究方向: 肾脏病及血液净化治疗。E-mail: zhangyanlin@medmail.com.cn

[摘要] 目的 分析肾脏疾病在老年人中的临床表现和病理特点。方法 收集 60 岁以上老年肾脏病患者 51 例, 对其临床表现及肾活检病理进行分析。结果 51 例老年肾脏病患者中, 原发性肾小球疾病 33 例, 继发性肾脏疾病 18 例。临床表现为肾病综合征(NS) 28 例, 肾炎综合征 10 例, 慢性肾功能衰竭(CRF) 5 例, 急性肾损伤(AKI) 4 例, 肾病综合征合并急性肾损伤 4 例。老年原发性肾小球疾病最常见的病理类型为膜性肾病(17 例), 其次是 IgA 肾病(5 例), 系膜增生性肾小球肾炎(4 例)。在继发性肾脏疾病中, 最常见的诊断是乙型肝炎病毒相关性肾炎(4 例), 其次为 ANCA 相关性血管炎肾损害和肾淀粉样变(各 3 例)。结论 老年原发性肾小球疾病多见, 且以膜性肾病为主。老年继发性肾脏病以乙型肝炎病毒相关性肾炎、血管炎肾损害和肾淀粉样变多见。肾病综合征是老年肾脏病患者最常见的肾活检适应证。对病因不明的老年肾脏病患者, 应及早行肾脏病理活检, 有助于明确诊断及治疗。

[关键词] 老年; 肾脏疾病; 病理学

[中图分类号] R 692 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2016)10-0879-03
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.10.10

Clinical manifestations and pathological features of kidney diseases in elderly patients LIU Xiao-cong, SHAO Si-nan, ZHANG Yan-lin. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University and the Teaching Hospital of Fujian Medical University, Fujian 361003, China

[Abstract] Objective To analyze the clinical manifestations and pathological characters of kidney diseases in elderly patients. Methods We collected 51 kidney disease patients more than 60 years old in our hospital from