专家论坛

常见自身免疫性肝病的诊治现状与展望

姚定康，彭　宇
海军军医大学附属长征医院 消化内科（上海 200003）

【摘 要】自身免疫性肝病是一种自身免疫相关的慢性进行性肝脏疾病。国内最常见的自身免疫性肝病为自身免疫性肝炎和原发性胆汁性胆管炎。虽然自身免疫性肝病确切的发病机制尚不清楚，但是肝脏自身免疫耐受破坏，免疫效应细胞激活，导致具有炎症保护作用的调节性T细胞和B细胞减少或功能损伤，造成肝脏持续炎症发展是其共同发病机制。由于两种疾病损伤的靶细胞不一样，因此临床表现也有异同。近年来随着对本病认识加深，新的治疗手段不断涌现，其中B细胞清除疗法对于某些难治性自身免疫性肝病具有较好疗效，值得进一步研究。

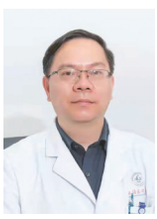
【关键词】自身免疫性肝病；自身免疫性肝炎；原发性胆汁性胆管炎
【中图分类号】R57　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.006

Current status and prospects of diagnosis and treatment of autoimmune liver diseases

YAO Dingkang, PENG Yu
Department of Gastroenterology, the Affiliated Changzheng Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China

【**Abstract**】Autoimmune liver diseases (AILD) are chronic and progressive liver diseases related to autoimmunity. The most prevalent AILD in China are autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis. The exact etiologies of AILD remain unclear. Disruption of liver autoimmune tolerance and activated immune effector cells reducing the number or the function of anti-inflammatory regulatory T and B cells may cause continuous inflammation in the liver and consequently AILD. The two diseases have different target cells that are damaged and thus somewhat different clinical manifestations. In recent years, with further understanding of AILD, new treatments have emerged, among which B cell depletion therapy has a good effect on some refractory AILD and further study is needed.

【**Key words**】Autoimmune liver disease; Autoimmune hepatitis; Primary biliary cholangitis



专家简介：姚定康，上海长征医院消化内科主任医师，医学博士，教授，硕士研究生导师。现任长征医院内科教研室执行主任，中华医学会公共卫生分会临床与预防专业委员会副主任委员，华人消化杂志编委，中华消化与影像学杂志（电子版）编委，中国内科年鉴编委兼主编助理，临床肝胆病杂志审稿专家，国家自然科学基金评审专家，上海市科委基金评审专家。长期从事消化免疫的临床与基础研究，在慢性肝病特别是自身免疫性肝病研究方面有较高造诣，承担国家自然科学基金及上海市科研基金3项，主编、副主编专著教材3部，国内外发表论文100余篇，获得上海市医学科技二等奖1项，国家级教学成果二等奖1项，三等奖1项，军队优秀教学成果奖2项。

自身免疫性肝病（autoimmune liver diseases，AILD）是指机体的免疫系统以自身的肝脏作为攻击对象而导致的疾病。根据肝组织受累的细胞不同，AILD可分为累及肝细胞为主的自身免疫性肝炎（autoimmune hepatitis，AIH），累及胆管上皮细胞为主的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）和免疫球蛋白G4相关性硬化性胆管炎（IgG4-related sclerosing cholangitis，IgG4-SC）。此外，上述疾病任意两种同时出现时称为重叠综合征[1]。有关AILD确切的发病机制尚不清楚，目前认为，对自身抗原成分、体内微生物代谢物及脂类物质的免疫耐受性破坏，导致免疫效应细胞的激活，引起免疫炎症损伤过程是其主

基金项目：国家自然科学基金（30770997）；大学生创新孵化基地基金（FN2019235）
作者简介：姚定康，主任医师，教授，博士。E-mail:czyaodingkang@163.com
引用本文：姚定康，彭宇.常见自身免疫性肝病的诊治现状与展望[J].西南医科大学学报，2022，45（1）：26-28，43. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.006

要发病机制。当前，AILD的发病率逐年升高，有关AILD的诊治也有较大进展，本文针对我国相对多见的其中两种AILD（AIH和PBC）近年的临床进展进行阐述。

1 自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎（AIH）是一种原因不明的与自身免疫密切相关的肝实质损害性疾病。可以影响所有年龄、性别和种族，临床上以血清转氨酶升高、自身抗体阳性、高免疫球蛋白G和（或）γ-球蛋白血症、肝组织存在以淋巴细胞和浆细胞浸润为主的中、重度界面性肝炎为特征，免疫抑制剂治疗有效。根据自身抗体不同，AIH分为两种类型。Ⅰ型AIH的特征是抗核抗体（anti-nuclear antibody，ANA）、抗平滑肌抗体（anti-smooth muscle antibody，SMA）/抗肌动蛋白抗体阳性，部分患者也可出现抗可溶性肝抗原/抗肝胰抗体阳性。该型AIH多发于中年女性，临床上最常见。Ⅱ型AIH的特征是抗肝肾微粒体抗体1（anti-liver-kidney microsomal antibody-1，LKM-1）和（或）抗肝细胞溶质抗原1（anti-liver cytosol antigen-1，LC-1）阳性，该型相对少见，常见于儿童，而且通常病情相对较重[2]。

AIH的发病机制尚未完全阐明，其诊断主要依据某些血清学标志物的检测，并且应排除其他原因引起的慢性肝病。急性发作的AIH需与急性病毒性肝炎和急性药物性肝损伤相鉴别，慢性表现的AIH需与导致慢性肝炎的疾病如慢性病毒性肝炎、遗传性肝病、代谢性肝病、胆汁淤积性肝病以及药物性肝病相鉴别，因此AIH的诊断也是一个排它性的诊断。典型的AIH具备以下特征：①血清转氨酶水平显著升高；②高免疫球蛋白G和（或）γ-球蛋白血症；③自身抗体阳性；④肝穿刺活检存在典型的肝组织病理学表现，包括以淋巴-浆细胞浸润为主的界面性肝炎、肝细胞呈玫瑰花环排列以及淋巴细胞穿入肝细胞三个特征性组织学改变。当然这些变化并非特异性的，药物性肝损伤以及病毒性肝炎也可能出现类似表现。因此确诊AIH一定要排除其他原因引起的肝病，肝活检对于AIH的鉴别诊断具有重要的价值，2019年美国肝病学会的AIH指南明确指出，17% ~ 30%的成人AIH患者中存在非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，HAFLD）的组织学特征，合并脂肪肝则会影响AIH的治疗效果[3]。对于临床上怀疑AIH的患者，特别是与药物性肝损伤难以鉴别时，需要经过一定时间的密切随访才能获得最终诊断。药物性肝损伤一般呈一过性急性过程，而AIH则呈现慢性反复发作的过程，当然个别病例可能表现为药物诱导的AIH，这类患者也需要按照AIH来进行处理。

AIH治疗的总体目标是达到肝组织学缓解，防止肝纤维化和肝功能衰竭，延长患者的生存期和提高生活质量。临床上判断AIH是否缓解，简易的判断是观察患者血清转氨酶（ALT/AST）和IgG水平是否恢复正常。所有活动性AIH均需要治疗，但治疗前需要了解患者是否存在急性肝功能衰竭情况（即急性重症AIH）、是否合并有肝硬化，特别是肝穿刺活检病理出现了桥接样坏死、多小叶炎症坏死或塌陷性坏死，中央静脉周围炎症等改变时则需要立即给予免疫抑制治疗。AIH主要治疗方案为泼尼松（龙）单药或联合硫唑嘌呤（azathioprine，AZA）治疗，一般成人AIH常规应用泼尼松（龙）诱导缓解治疗时间为4周，初始剂量为30 mg/d，应用1周后减量至20 mg/d 1周，15 mg/d 2周，之后10 mg/d维持，同时应用AZA 50 mg/d，如单用泼尼松（龙）则需加倍剂量。国际指南推荐在应用AZA之前检测巯基嘌呤甲基转移酶（thiopurine methyltransferase，TPMT）活性，排除TPMT功能缺陷后再使用AZA。对于肝脏炎症反应较轻，无肝硬化的AIH，也推荐应用副作用较少的激素如布地奈德（Budesonide）联合AZA，因其与糖皮质激素受体亲和力高，抗炎效果优于泼尼松，且激素引起的全身副作用相对较轻，适合长期应用。其他治疗包括吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil，MMF），一般用于激素抵抗或AZA治疗不耐受患者。使用激素后，达到缓解的时间为18 ~ 24个月。因此激素治疗时间应大于2年，由于肝脏炎症消退往往迟于临床生化，AIH治疗后单纯生化正常无法作为停药的依据，组织学缓解（即小叶内炎症坏死和界面性肝炎的消退）才是真正意义上的缓解，因此停药前应考虑肝活检[4]。

2 原发性胆汁性胆管炎

原发性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis，PBC）曾被称为原发性胆汁性肝硬化，是一种以肝脏为主要靶器官的慢性进展性自身免疫性胆汁淤积性疾病。主要影响中老年女性，临床特点包括血清中高滴度抗线粒体抗体（anti-mitochondrial antibody，AMA）、胆酶升高，病理上表现为慢性非化脓性破坏性小胆管炎。临床上绝大多数PBC患者血清AMA阳性，特别是AMA-M2亚型对本病诊断的敏感性和特异性均很高，部分患者也可出现抗核抗体（antinuclear antibody，ANA）阳性，如抗核孔膜蛋白（gp210）、抗核小体蛋白（sp100）阳性，这两种抗体也具有较高的特异性，对于AMA阴性的PBC更具诊断价值。PBC常见的症状为乏力、瘙痒，部分患者可出现腹痛、胆汁淤积性黄疸及门脉高压表现，而且少数患者门脉高压可出现在疾病早期，与肝硬化程度不一致，这可能与门静脉内皮损伤、末支静脉闭塞以及肝门区淋巴结肿大压迫门静脉系统

血管有关[5]。

PBC诊断主要依据：①碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，AKP）升高；②血清AMA/AMA-M2或抗sp100、抗gp210抗体阳性；③肝组织病理学提示非化脓性破坏性胆管炎和小叶间胆管破坏等改变，对于可疑PBC病人需要与药物性胆汁淤积、酒精性肝病、梗阻性胆汁淤积、结节病、AIH、PSC等鉴别。临床上诊断的难点在于自身抗体阴性的PBC病人，这类病人确诊需要病理活检诊断。还有一些生化指标正常，仅有AMA/AMA-M2阳性的无症状病人，这类患者由于病情表现相对良性，目前可以采取观察随访，不必急于开始熊去氧胆酸（ursodeoxycholic acid，UDCA）治疗[6]。

PBC的标准治疗是口服UDCA 13～15 mg/kg·d，UDCA能改善PBC患者的生化指标，降低死亡率、延缓早期患者的疾病进展，并减少或延缓对肝移植的需要。尽管UDCA具有较好的疗效，而且几乎无副作用（因为正常体内也含有UDCA成份），但是仍有30%左右的PBC患者经过严格的疗效评价（巴黎标准）为应答不佳。这类患者的治疗选择极具挑战性，奥贝胆酸（obeticholic acid，OCA）作为一种通过激动法尼醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）调节胆汁酸代谢的药物，已经被美国FDA用于UDCA应答不佳PBC的治疗，显示较好的疗效[7]。目前国内尚无OCA可购，而且该药物价格昂贵，因此对于国人PBC患者UDCA应答不佳时，可采用国内外指南建议，即加用贝特类药物改善患者的生化指标[8]。对于ALT明显升高的PBC患者需排除是否合并AIH，即所谓PBC-AIH重叠综合征，这类病人需在UDCA基础上加糖皮质激素治疗，而且文献推荐对无肝硬化的患者使用UDCA加布地奈德治疗，笔者曾应用布地奈德加UDCA治疗数位此类患者，显示较好的疗效，其中一位已经应用10余年，一直维持良好状况。

肝脏是控制免疫耐受的关键器官，AILD的确切发病机制尚不清楚，既往认为T细胞在AILD发病中起主要作用，特别是抑制免疫反应的调节性T细胞（regulatory T cells，Tregs）功能下降，引起炎症反应加重；但是近年发现另一种免疫细胞即调节性B细胞（regulatory B cells，Bregs）在AILD发生发展过程中也起重要作用，B细胞呈递自身抗原以启动$CD4^+$效应T细胞，通过产生炎症细胞因子诱导肝脏损伤[9]。清除B细胞可以抑制免疫反应，目前B细胞清除疗法的机制是利用抗体药物靶向结合B细胞表面特异性分子成分，通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）或补体依赖的细胞毒性作用（complement dependent cytotoxicity，CDC）介导B细胞裂解坏死，从而清除B细胞，或者通过靶向抑制B细胞存活需要的细胞因子，如针对B细胞活化因子（B-cell activation factor，BAFF）单克隆抗体可诱导B细胞凋亡，达到清除B细胞的目的[10]。利妥昔单抗是一种嵌合的人鼠单克隆抗体，对B细胞表面抗原CD20具有特异性，是第一种用于清除B细胞的抗CD20单克隆抗体，用于治疗血液学恶性肿瘤以及系统性自身免疫疾病[11-12]。用利妥昔单抗治疗泼尼松和AZA难治性或不耐受的儿童和成人AIH患者均取得较好疗效；可以明显改善血清生化标志，并减少泼尼松的用量，治疗过程中没有严重的副作用，在两年的随访中，70%以上的患者获得生化、组织学和免疫学缓解[13-14]。也有报道用利妥昔单抗治疗部分难治性PBC患者能降低血清总IgG、IgM和IgA以及抗线粒体自身抗体水平，改善临床生化指标[15-16]。BAFF属抗肿瘤坏死因子家族成员，由先天性骨髓源性免疫细胞分泌，可诱导B细胞的发育、成熟和存活[17]。一种名为VAY736的靶向BAFF受体（BAFFR）的单克隆抗体已被证明在干燥综合征治疗中有效，目前正在进行一项前瞻性2/3期临床试验，该试验针对的是反应不良或不耐受的AIH患者（NCT03217422）。使用B细胞靶向疗法的试验还包括一种BAFF中和性抗体Belimumab，用于AIH的三线治疗，目前为止，2例难治性AIH患者接受治疗并获得完全缓解[18]。因此对于部分难治性的AILD，可以通过B细胞清除疗法获得理想效果，不过，当前需要了解哪些患者适合B细胞清除疗法，B细胞耗竭的成功取决于保护性B细胞与致病性B细胞的耗竭程度。总之，B细胞清除疗法给AILD治疗提供了一种新的治疗手段。临床上大多数AILD表现为长期慢性过程，因此临床过程管理至关重要。对于AILD患者，精准的诊断，规范化的治疗，科学的管理均是AILD诊治需要遵循的原则。

3 小结

本文就国内常见的AILD和PBC诊治现状进行了解析，笔者还陈述了自己采用的治疗方案及效果，可供借鉴。本文提出了对于AILD患者，精准诊断、规范化治疗、科学管理均是需要遵循的原则，值得临床医生高度重视。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] CARBONE M，NEUBERGER JM. Autoimmune liver disease，autoimmunity and liver transplantation[J]. J Hepatol，2014，60(1)：210-223.

[2] CZAJA AJ. Examining pathogenic concepts of autoimmune hepatitis for cues to future investigations and interventions[J]. World J Gastroenterol，2019，25(45)：6579-6606.

（下转第43页）

cohols: the Katsuki Sharpless epoxidation reaction[M]. Organic Reactions. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2004: 1-299.
[11] REDDY BN, SING RP. A facile stereoselective total synthesis of (S)-N-(5-chlorothiophene-2-sulfonyl)-b,b-diethylalaninol[J]. Der Pharma Chemica, 2015, 7(1): 201-205.
[12] KNOCHEL P, SKOTNITZKI J. The Sharpless epoxidation[J]. Synfacts, 2019, 15(3): 253.
[13] PIRES RA, ABUL-HAIJA YM, COSTA DS, *et al*. Controlling cancer cell fate using localized biocatalytic self-assembly of an aromatic carbohydrate amphiphile[J]. J Am Chem Soc, 2015, 137(2): 576-579.
[14] WANG JM, SU HX, ZHANG T, *et al*. Inhibition of enterovirus 71 replication by 7-hydroxyflavone and diisopropyl-flavon7-yl phosphate[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92565.
[15] ONG V, FLANAGAN S, FANG E, *et al*. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate[J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(8): 1275-1284.
[16] GOUY MH, JORDHEIM LP, LEFEBVRE I, *et al*. Special feature of mixed phosphotriester derivatives of cytarabine[J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17(17): 6340-6347.
[17] 杜国新, 彭彩云, 方渡. 磷酸酯类前药设计及其合成方法研究进展[J]. 中南药学, 2008, 6(1): 82-85.
[18] 杨上闰, 徐军, 王爱军. NaA沸石分子筛吸水性能的研究[J]. 石油化工, 1992, 21(10): 667-670.
[19] HANSON RM, SHARPLESS KB. Procedure for the catalytic asymmetric epoxidation of allylic alcohols in the presence of molecular sieves[J]. J Org Chem, 1986, 51(10): 1922-1925.
[20] BLANCO-URGOITI J, CASARRUBIOS L, DOMI NGUEZ G, *et al*. New protocol for the catalytic Pauson Khand reaction induced by molecular sieves [J]. Tetrahedron Lett, 2002, 43(33): 5763-5765.

（2020-11-20 收稿；2021-11-07 修回）

（上接第28页）

[3] MACK CL, ADAMS D, ASSIS DN, *et al*. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2020, 72(2): 671-722.
[4] WANG GQ, TANAKA A, ZHAO H, *et al*. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis[J]. Hepatol Int, 2021, 15(2): 223-257.
[5] GALOOSIAN A, HANLON C, ZHANG JL, *et al*. Clinical updates in primary biliary cholangitis: trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches[J]. J Clin Transl Hepatol, 2020, 8(1): 49-60.
[6] HIRSCHFIELD GM, DYSON JK, ALEXANDER GJM, *et al*. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines[J]. Gut, 2018, 67(9): 1568-1594.
[7] NEVENS F, ANDREONE P, MAZZELLA G, *et al*. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(7): 631-643.
[8] TANAKA A. Current understanding of primary biliary cholangitis[J]. Clin Mol Hepatol, 2021, 27(1): 1-21.
[9] TAYLOR SA, ASSIS DN, MACK CL. The contribution of B cells in autoimmune liver diseases[J]. Semin Liver Dis, 2019, 39(4): 422-431.
[10] LEE DSW, ROJAS OL, GOMMERMAN JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(3): 179-199.
[11] BERGHEN N, VULSTEKE JB, WESTHOVENS R, *et al*. Rituximab in systemic autoimmune rheumatic diseases: indications and practical use[J]. Acta Clin Belg, 2019, 74(4): 272-279.
[12] PIERPONT TM, LIMPER CB, RICHARDS KL. Past, present, and future of rituximab-the world's first oncology monoclonal antibody therapy[J]. Front Oncol, 2018, 8: 163.
[13] THAN NN, HODSON J, SCHMIDT-MARTIN D, *et al*. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: results from the international autoimmune hepatitis group[J]. JHEP Rep, 2019, 1(6): 437-445.
[14] BURAK KW, SWAIN MG, SANTODOMINGO-GARZON T, *et al*. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy[J]. Can J Gastroenterol, 2013, 27(5): 273-280.
[15] TAN YG, WANG YQ, ZHANG M, *et al*. Clonal characteristics of circulating B lymphocyte repertoire in primary biliary cholangitis[J]. J Immunol, 2016, 197(5): 1609-1620.
[16] TSUDA M, MORITOKI Y, LIAN ZX, *et al*. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid[J]. Hepatology, 2012, 55(2): 512-521.
[17] THOMPSON JS, BIXLER SA, QIAN F, *et al*. BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF[J]. Science, 2001, 293(5537): 2108-2111.
[18] ARVANITI P, GIANNOULIS G, GABETA S, *et al*. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis[J]. JHEP Rep, 2020, 2(4): 100123.

（2021-10-01 收稿；2021-11-27 修回）