

# 自身免疫性肝炎合并自身免疫性疾病的特征研究

张小雨, 严 艳

(大连医科大学附属第二医院消化 1 科, 辽宁 大连 116000)

**摘要:**目的 比较自身免疫性肝炎(AIH)合并原发性胆汁性胆管炎(PBC)或部分肝外自身免疫性疾病(autoimmune disease)患者与单纯 AIH 患者临床特点及并发症,为改善 AIH 患者的诊治提供参考。方法 收集 1999 年 8 月~2019 年 8 月我院收治的 AIH 患者 149 例,根据合并症分为无合并病的 AIH 组(68 例)、AIH 合并 PBC 组(AIH-PBC 组,41 例)及 AIH 合并肝外自身免疫性疾病组(AIH-肝外组,40 例),比较三组临床特点、并发症、肝纤维化/肝硬化进展情况。结果 ①AIH-PBC 组及 AIH-肝外组年龄低于 AIH 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );三组性别比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。②三组共有的临床症状为瘙痒、黄疸、乏力、食欲不振及腹部不适,其中 AIH-PBC 组瘙痒症状患者多于 AIH 组、AIH-肝外组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );三组黄疸、乏力、食欲不振及腹部不适比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。③AIH-PBC 组 ALT 低于 AIH 组及 AIH-肝外组,ALP、GGT 高于 AIH 组及 AIH-肝外组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );AIH-肝外组的 AST、DBIL 高于 AIH 组及 AIH-PBC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );AIH-肝外组 IgG 水平高于 AIH 组及 AIH-PBC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。④三组 ANA、ASMA、SLA、LKM-1 阳性率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );AIH-PBC 组 AMA、AMA-M2 阳性率高于 AIH 组、AIH-肝外组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。⑤三组均以界面性肝炎和淋巴细胞浸润表现居多,其中 AIH-PBC 组胆管病变、胆汁淤积高于 AIH 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。⑥三组并发症主要包括食管胃底静脉曲张/破裂出血、腹水、肝性脑病、肝癌、肝移植,组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。⑦三组肝纤维化/肝硬化发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );但 AIH-PBC 组 2~5 年肝纤维化/肝硬化进展率高于 AIH 组及 AIH-肝外组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 合并 PBC 的 AIH 患者比单纯 AIH 患者诊断年龄早,肝脏炎症反应轻、胆管病变重;比 AIH 及合并肝外自身免疫性疾病更易出现瘙痒、胆汁淤积更重、胆管损伤更严重,且肝纤维化/肝硬化速度更快。AMA、AMA-M2 可作为 AIH 合并 PBC 的鉴别指标。另外,AIH 合并肝外自身免疫性疾病常存在肝功能损害,IgG 对其具有提示意义。

**关键词:**自身免疫性肝炎;原发性胆汁性胆管炎;肝外自身免疫性疾病;肝纤维化;肝硬化

中图分类号:R575

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.02.024

文章编号:1006-1959(2020)02-0089-05

## Study on the Characteristics of Autoimmune Hepatitis Combined with Autoimmune Diseases

ZHANG Xiao-yu, YAN Yan

(Department of Gastroenterology, Subject One, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China)

**Abstract:** Objective To compare the clinical characteristics and complications of patients with autoimmune hepatitis (AIH) with primary biliary cholangitis (PBC) or some extrahepatic autoimmune disease and patients with AIH alone, to provide a reference for improving the diagnosis and treatment of patients with AIH. Methods A total of 149 AIH patients admitted in our hospital from August 1999 to August 2019 were collected and divided into AIH group without complications (68 cases), AIH combined with PBC group (AIH-PBC group, 41 cases), and AIH according to comorbidities. The extrahepatic autoimmune disease group (AIH-extrahepatic group, 40 cases) was combined, and the clinical characteristics, complications, and liver fibrosis/cirrhosis progress were compared among the three groups. Results ①The age of AIH-PBC group and AIH-extrahepatic group was lower than AIH group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); there was no statistically significant difference between the three groups ( $P>0.05$ ). ②The clinical symptoms common to the three groups were pruritus, jaundice, fatigue, loss of appetite, and abdominal discomfort. Among the patients in the AIH-PBC group, there were more pruritus symptoms than in the AIH and AIH-extrahepatic groups, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); There was no significant difference in jaundice, fatigue, loss of appetite and abdominal discomfort among the three groups ( $P>0.05$ ). ③AIH-PBC group had lower ALT than AIH group and AIH-extrahepatic group, ALP and GGT were higher than AIH group and AIH-extrahepatic group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); AST and DBIL of AIH-extrahepatic group compared with AIH group and AIH-PBC group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); AIH-extrahepatic group IgG levels were higher than AIH group and AIH-PBC group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). ④There was no significant difference in the positive rates of ANA, ASMA, SLA, and LKM-1 in the three groups ( $P>0.05$ ). The positive rates of AMA and AMA-M2 in the AIH-PBC group were higher than those in the AIH and AIH-extrahepatic groups, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). ⑤The three groups were mostly manifested by interfacial hepatitis and lymphocyte infiltration. The bile duct lesions and cholestasis in the AIH-PBC group were higher than those in the AIH group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). ⑥Complications in the three groups mainly included esophageal gastric fundus varices / rupture bleeding, ascites, hepatic encephalopathy, liver cancer, and liver transplantation, there was no significant difference between the groups ( $P>0.05$ ). ⑦There was no significant difference in the incidence of liver fibrosis / cirrhosis in the three groups ( $P>0.05$ ); however, the progression rate of liver fibrosis / cirrhosis in the AIH-PBC group was higher than that of the AIH group and AIH-extrahepatic in 2 to 5 years, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Conclusion Patients with AIH who have PBC are diagnosed earlier than patients with AIH alone. They have mild liver inflammation and severe bile duct lesions. They are more prone to pruritus, hepatic cholestasis, more severe bile duct injury, and hepatic fibrosis than AIH and patients with extrahepatic autoimmune diseases/cirrhosis is faster. AMA and AMA-M2 can be used as identification indicators for AIH combined with PBC. In addition, AIH with extrahepatic autoimmune diseases often has liver damage, and IgG has implications for it.

**Key words:** Autoimmune hepatitis; Primary biliary cholangitis; Extrahepatic autoimmune disease; Liver fibrosis; Cirrhosis

**作者简介:**张小雨(1993.2-),女,陕西府谷县人,硕士研究生,主要从事自身免疫性肝病研究

**通讯作者:**严艳(1971.1-),女,辽宁大连人,硕士,主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事消化肝病方向的研究

自身免疫性肝病主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)。其中,AIH 是一种慢性进行性坏死性和炎症性肝病,在世界范围内的患病率及发病率均逐年提高<sup>[1,2]</sup>,现阶段我国尚未见可靠的大样本流行病学报道。近年来随着对该病认识的提高和检查的普及,AIH 的检出率、诊断率不断上升,受到了医学界的广泛关注和重视。AIH 常具有遗传倾向,有研究显示<sup>[3]</sup>,人类白细胞抗原(HLA)在其他的自身免疫性疾病患者中的遗传易感基因点与 AIH 共享,因此 AIH 患者常合并其他自身免疫性疾病,而在 AIH 合并肝内自身免疫性疾病中,最常见的是合并 PBC。本研究主要比较 AIH、AIH 合并 PBC、AIH 合并肝外自身免疫性疾病三者的临床特点,探讨合并自身免疫性疾病对 AIH 患者的影响,旨在提高对本病的理解与认识,为临床诊疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 1999 年 8 月~2019 年 8 月大连医科大学附属第二医院消化内科、风湿内科及感染内科初次诊断为 AIH 的 149 例住院患者,其中男 24 例,女 125 例,男女比例为 1:5.21。根据合并其他自身免疫性疾病情况将其分为 AIH 组(68 例)、AIH 合并 PBC 组(AIH-PBC 组,41 例)及 AIH 合并肝外自身免疫性疾病组(AIH-肝外组,40 例),其中 AIH-肝外组中包括 AIH 合并自身免疫性甲状腺疾病 14 例,AIH 合并类风湿关节炎 10 例、AIH 合并干燥综合征 10 例,AIH 合并系统性红斑狼疮 6 例。AIH 的诊断参考美国肝病学会《AIH 诊断与治疗指南及评分诊断标准》<sup>[4]</sup>;AIH-PBC 重叠综合征诊断依据巴黎标准<sup>[5]</sup>;肝纤维化:血清学指标、超声、肝弹性成像或病理结果其中至少 2 项提示肝纤维化。排除肝炎病毒标志物阳性、肝毒性药物服用史、长期大量饮酒史、非酒精性脂肪肝病、严重心肺基础疾病史、反复住院、临床资料不完整、首次就诊时即处于失代偿期的 PBC、AIH 及首次就诊时即诊断为肝纤维化的患者。

**1.2 方法** 收集三组临床资料,包括:①一般信息:入

院日期、姓名、性别、诊断年龄、出院诊断;②首次就诊的主要临床症状:乏力、发热、食欲不振、肝区不适、瘙痒、黄疸、发热、心悸、恶心、呕吐、呕血、厌油、口干、眼干等;③肝生化指标:谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、白蛋白(ALB);④免疫球蛋白(IgG、IgM);⑤自身抗体:抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗线粒体抗体(AMA)、抗线粒体 M2 型抗体(AMA-M2)、抗可溶性肝抗原抗体(SLA)、抗肝肾微粒体抗体(LKM);⑥肝穿刺活组织组织学表现:界面性肝炎、淋巴细胞浸润、胆管病变、肉芽肿样变、胆汁淤积、玫瑰花结样改变、桥接坏死;⑦随访期间并发症:食管胃底静脉曲张/破裂出血、腹水、肝性脑病、肝癌、肝移植;⑧随访期间发展至肝纤维化/肝硬化的患者及发展至肝纤维化/肝硬化的时间。比较三组上述临床资料及 1 年、1~2 年、2~5 年发生肝纤维化/肝硬化的进展率。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 25.0 软件统计学分析数据,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用方差分析或秩和检验;计数资料采用(%)表示,比较行  $\chi^2$  检验或 Fisher's 确切概率法;两两组间比较采用 Bonferroli 法, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组年龄、性别比较** AIH 组、AIH-PBC 组、AIH-肝外组的平均年龄分别为(56.85 $\pm$ 12.65)岁、(52.00 $\pm$ 10.78)岁、(52.00 $\pm$ 10.04)岁,AIH-PBC 组及 AIH-肝外组年龄低于 AIH 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );AIH 组、AIH-PBC 组、AIH-肝外组男女比例分别为 1:5.18、1:4.86、1:5.67,组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 三组首次就诊时主要临床症状比较** AIH 组、AIH-PBC 组、AIH-肝外组共有的临床症状为瘙痒、黄疸、乏力、食欲不振及腹部不适,其中,排名前 3 位的是黄疸、乏力及腹部不适。与 AIH 组、AIH-肝外组相比,AIH-PBC 组瘙痒症状患者较多,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其余症状各组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 三组首次就诊时主要临床症状比较[n(%)]

组别	n	瘙痒	黄疸	乏力	食欲不振	腹部不适
AIH 组	68	9(13.24)	40(58.82)	40(58.82)	27(39.71)	38(55.88)
AIH-PBC 组	41	19(46.34) <sup>a</sup>	26(63.41)	23(56.10)	18(43.90)	25(60.98)
AIH-肝外组	40	6(15.00) <sup>b</sup>	22(55.00)	22(55.00)	17(42.50)	24(60.00)
$\chi^2$		18.679	0.596	0.171	0.203	0.331
P		0.000	0.742	0.918	0.903	0.847

注:与 AIH 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 AIH-PBC 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

**2.3 三组肝生化指标及免疫球蛋白水平比较** AIH-PBC 组 ALT 低于 AIH 组、AIH-肝外组,ALP、GGT

高于 AIH 组、AIH-肝外组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );AIH-肝外组的 AST、DBIL 高于 AIH 组、AIH-

PBC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );三组余生化指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。三组 IgM 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );AIH-肝外组 IgG 水平高于 AIH 组、AIH-PBC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.4 三组自身抗体阳性率比较 三组 ANA、ASMA、SLA、LKM-1 阳性率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );AIH-PBC 组 AMA、AMA-M2 阳性率高于 AIH 组、AIH-肝外组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

2.5 三组肝组织学病理结果比较 149 例患者中共

32 例(21.48%)进行了肝组织穿刺活检,其中 AIH 组、AIH-PBC 组各 12 例,AIH-肝外组 8 例;三组均以界面性肝炎和淋巴细胞浸润表现居多,AIH-PBC 组胆管病变、胆汁淤积高于 AIH 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );三组其余病理改变比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

2.6 三组并发症比较 随访期间,三组患者发生的主要并发症包括食管胃底静脉曲张/破裂出血、腹水、肝性脑病、肝癌、肝移植,三组各类并发症发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。

表 2 三组肝生化指标及免疫球蛋白水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)
AIH 组	68	290.96 $\pm$ 292.67	203.36 $\pm$ 201.37	187.61 $\pm$ 167.11	139.93 $\pm$ 105.57	44.92 $\pm$ 46.58
AIH-PBC 组	41	86.77 $\pm$ 55.19 <sup>a</sup>	158.32 $\pm$ 130.45	368.20 $\pm$ 160.20 <sup>a</sup>	467.45 $\pm$ 313.20 <sup>a</sup>	41.05 $\pm$ 30.99
AIH-肝外组	40	298.15 $\pm$ 245.03 <sup>b</sup>	226.09 $\pm$ 122.46 <sup>ab</sup>	193.84 $\pm$ 166.11 <sup>b</sup>	142.73 $\pm$ 87.30 <sup>b</sup>	43.75 $\pm$ 34.71
t		43.475	10.924	38.797	38.797	0.286
P		0.000	0.004	0.000	0.000	0.867

  

组别	DBIL( $\mu$ mol/L)	ALB(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
AIH 组	26.83 $\pm$ 31.93	35.07 $\pm$ 7.99	22.01 $\pm$ 6.49	2.03 $\pm$ 1.58
AIH-PBC 组	24.75 $\pm$ 25.93	35.95 $\pm$ 7.41	20.78 $\pm$ 5.65	2.21 $\pm$ 1.33
AIH-肝外组	36.14 $\pm$ 20.84 <sup>ab</sup>	37.44 $\pm$ 6.83	27.13 $\pm$ 7.10 <sup>ab</sup>	2.06 $\pm$ 0.83
t	12.608	2.829	20.688	2.540
P	0.002	0.243	0.000	0.281

注:与 AIH 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 AIH-PBC 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

表 3 三组自身抗体阳性率比较[n(%)]

组别	n	ANA	ASMA	AMA	AMA-M2	SLA	LKM-1
AIH 组	68	32(47.06)	53(77.94)	0	0	12(17.65)	10(14.71)
AIH-PBC 组	41	21(51.22)	29(70.73)	23(56.10) <sup>a</sup>	28(68.30) <sup>a</sup>	7(17.07)	6(14.63)
AIH-肝外组	40	21(52.50)	28(70.00)	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	6(15.00)	4(10.00)
$\chi^2$		0.332	1.102	71.645	90.824	0.130	0.551
P		0.847	0.576	0.000	0.000	0.937	0.759

注:与 AIH 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 AIH-PBC 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

表 4 三组肝组织学病理结果比较[n(%)]

组别	n	界面肝炎	淋巴浸润	胆管病变	玫瑰花结	胆汁淤积	小叶炎
AIH 组	12	10(83.33)	9(75.00)	4(33.33)	5(41.67)	2(16.67)	7(58.33)
AIH-PBC 组	12	12(100.00)	11(91.67)	11(91.67) <sup>a</sup>	3(25.00)	7(58.33) <sup>a</sup>	6(50.00)
AIH-肝外组	8	7(87.50)	6(75.00)	3(37.50)	2(25.00)	3(37.50)	6(75.00)
$\chi^2$		3.663	3.509	10.136	0.314	6.408	0.681
P		0.160	0.173	0.006	1.000	0.036	0.711

注:与 AIH 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

表 5 三组并发症比较[n(%)]

组别	n	静脉曲张	腹水	肝性脑病	肝癌	肝移植
AIH 组	68	4(5.89)	5(7.35)	2(2.94)	1(1.47)	0
AIH-PBC 组	41	5(12.20)	5(12.20)	4(9.76)	2(4.88)	1(2.44)
AIH-肝外组	40	3(7.50)	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)
$\chi^2$		1.452	0.918	2.305	1.355	2.166
P		0.505	0.752	0.332	0.811	0.294

注:表中“静脉曲张”特指食管胃底静脉曲张/破裂出血

2.7 三组发展至肝纤维化/肝硬化情况比较 149 例患者中共 71 例(47.65%)发展为肝硬化/肝纤维化,其中 AIH 组 28 例、AIH-PBC 组 24 例、AIH-肝外组 19 例,三组肝纤维化/肝硬化发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );三组 1 年、5 年肝纤维化/

肝硬化进展率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );但 AIH-PBC 组 2~5 年肝纤维化/肝硬化进展率高于 AIH 组及 AIH-肝外组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 6。

表 6 三组发展至肝纤维化/肝硬化情况比较[n(%)]

组别	n	<1 年	1~2 年	2~5 年	>5 年
AIH 组	28	2(2.94)	4(5.88)	5(7.35)	28(41.17)
AIH-PBC 组	24	2(4.88)	7(17.07)	18(43.90) <sup>a</sup>	24(58.54)
AIH-肝外组	19	1(2.50)	5(12.50)	6(15.00) <sup>b</sup>	19(47.50)
$\chi^2$		0.634	3.638	22.493	3.091
P		0.856	0.161	0.000	0.213

注:与 AIH 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 AIH-PBC 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

AIH 是一种肝脏的慢性炎症,任何年龄均有可能患 AIH,有研究显示该病易患高峰期分别是青春期、40~60 岁,男女发病比例为 1:3<sup>[9]</sup>。在本研究中,149 例 AIH 患者中男 24 例,女 125 例,男女比例为 1:5.21,其中中老年女性较多,高于统计数据。另外,AIH-PBC 组及 AIH-肝外组年龄低于 AIH 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与国内外研究结果相符<sup>[9]</sup>,分析原因为 AIH-PBC 组症状既包含肝功能受损的相关表现,也包括胆汁淤积相关的症状,临床表现更多样化,易于早期发现,因而初次诊断年龄较小。AIH 临床表现主要与肝功能受损有关,一般无特异性表现,主要为肝功减退症状有黄疸、乏力、和腹部不适,因此临床表现为不明原因的肝功能不全的患者应考虑 AIH 的可能。本研究结果显示,与 AIH 组相比,AIH-PBC 组瘙痒患者较多,而肝功能减退症状如黄疸、乏力、食欲不振、腹部不适等症状的发生情况基本一致,因此当 AIH 患者伴瘙痒时需进一步筛查 PBC 相关指标,进而明确诊断疾病类型。研究表明<sup>[7,8]</sup>,AIH 经常与其他系统自身免疫性疾病相伴,并且病种繁多,包括自身免疫性甲状腺疾病(ATD)、类风湿关节炎(RA)、干燥综合征(SS)、系统性红斑狼疮(SLE)及炎症性肠病等,也有如合并重症肌无力、系统性硬化症、间质性肺炎、结节病、自身免疫溶血性贫血等的个例报道<sup>[9,10]</sup>。在本研究中,AIH-肝外组中包括 AIH 合并 ATD14 例,AIH 合并 RA10 例、AIH 合并 SS10 例,AIH 合并 SLE6 例。AIH-肝组在肝功能减退相关的临床症状方面与 AIH 组相似,但存在肝外自身免疫性疾病的特异性表现,部分患者为先发现其他自身免疫性疾病就诊于其他科室,偶然发现其患有 AIH,故临床上需加强多专科合作,以便尽早明确诊断。

本研究中,AIH-肝外组的 AST、DBIL 高于 AIH 组、AIH-PBC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与既

往国外研究基本一致<sup>[11]</sup>,说明 AIH 合并肝外自身免疫性疾病常存在肝功能损害,主要可能是其他组织、器官与肝存在类似的上皮抗原,因而发生交叉免疫反应<sup>[12]</sup>。另外,AIH-PBC 组 ALT 水平低于 AIH 组、AIH-肝外组,ALP、GGT 水平高于 AIH 组、AIH-肝外组,主要为 AIH-PBC 组患者肝脏炎症反应较轻,结合组织学表现结果,AIH-PBC 组胆汁淤积表现较多见,故其肝功能损害指标较低、胆汁淤积相关指标较高。IgG 是血清中重要的抗体成分,在机体免疫中发挥作用,与自身免疫性疾病相关。本研究结果显示,AIH-肝外组 IgG 水平高于 AIH 组、AIH-PBC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与范晓飞等<sup>[10]</sup>的研究基本一致,提示在临床中若发现 ATD、SLE、SS 患者 IgG 水平升高,应警惕是否为 AIH 合并自身免疫性疾病。AMA-M2 是诊断 PBC 的特异性指标,通过参与体液免疫来损伤自身免疫性胆管上皮细胞,本研究中 AIH-PBC 组 AMA、AMA-M2 检出率高于其他两组,提示在 AIH 患者中检出 AMA 或 AMA-M2 应高度怀疑合并 PBC,而患者的其他自身抗体在鉴别诊断中价值较小。

肝活检是诊断 AIH 及是否合并自身免疫性疾病的金标准,但由于患者对有创操作的恐惧心理,使得穿刺率并不高,本研究中仅有 32 例(21.48%)进行了肝组织穿刺活检。其中,三组均以界面性肝炎和淋巴细胞浸润为主,AIH-PBC 组胆管病变高于 AIH 组,包括胆管损伤、缺失、增生等,与既往研究结果相符<sup>[13,14]</sup>,进一步说明 AIH-PBC 组具有 AIH 及 PBC 二者的免疫学特点。另外,其他常见的病理改变有玫瑰花结样改变、肝细胞淤胆、肉芽肿、胆汁淤积、小叶炎等,三组基本一致。

本研究显示,三组主要并发症为食管胃底静脉曲张/破裂出血、腹水、肝性脑病、肝癌、肝移植;三组发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),这与 To U 等<sup>[15]</sup>的报道结果不同。既往研究显示,AIH 合并

PBC 患者的肝硬化及肝硬化并发症风险较高,其他自身免疫性疾病对 AIH 的预后并无明显影响,可能的原因为本研究样本量有限,每个患者随访时间不一致,存在一定局限性。本研究对三组患者发展至肝纤维化/肝硬化的时间统计发现,在随访期内是否发展至肝纤维化/肝硬化与合并自身免疫性疾病无关,但患者在 2~5 年的肝纤维化/肝硬化进展率不同,这提示肝硬化在 AIH 合并 PBC 患者中的发展速度快于单纯 AIH 及 AIH 合并肝外疾病的患者,与 Biró E 等<sup>[12]</sup>和王婷婷等<sup>[13]</sup>研究一致。虽然本研究中三组患者 5 年肝纤维化/肝硬化进展率基本一致,但考虑到 AIH 合并 PBC 患者肝硬化进展速度较快,临床上对于 AIH 合并 PBC 的患者可酌情预防性控制肝硬化的进展速度,改善患者生存质量。

综上所述,AIH 易合并自身免疫性疾病,并相互影响,尽早掌握 AIH 患者的临床特征及合并症情况,有助于尽快制定最佳治疗措施,减缓疾病发展进程,提高 AIH 患者的生活质量。目前临床中对 AIH 的发病机制尚不明确,只有更好地了解其发病机制,才能为患者提供更有效的治疗措施,未来的研究方向应更多倾向于机制方面的研究。但改进诊断方法和优化现有治疗方案仍是目前 AIH 研究的主要任务。

#### 参考文献:

- [1]Gerven NMFV,Verwer BJ,Witte BI,et al.Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands[J].Scand J Gastroenterol,2014(49):1245-1254.
- [2]Dalekos GN,Koskinas J,Papatheodoridis GV.Papatheodoridis. Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines:Autoimmune hepatitis [J].Ann Gastroenterol 2019,32(1):1-23.
- [3]田辉.自身免疫性肝病相关性风湿病样及皮肤表现[J].临床肝胆病杂志,2018,34(9):2021-2026.
- [4]Manns MP,Czaja AJ,Gorham JD,et al.Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J].Hepatology,2010,51(6):2193-2213.
- [5]Chazouillères O,Wendum D,Serfaty L,et al.Primary biliary cirrhosis - autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy[J].Hepatology,1998,28(2):296.
- [6]Park Y,Cho Y,Cho EJ,et al.Retrospective analysis of autoimmune hepatitis - primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea:characteristics,treatments,and outcomes[J].Clin Mol Hepatol,2015,21(2):150-157.
- [7]王星星,王盼盼,杨旭燕.系统性红斑狼疮合并器官特异性自身免疫性疾病的相关研究进展 [J]. 浙江大学学报 (医学版),2018,47(4):435-440.
- [8]朱林林,杨李桦,谢其冰.自身免疫性肝炎合并干燥综合征的临床病理特点分析[J].四川大学学报(医学版),2018,49(2):183-187.
- [9]熊玮珏,曹珊,张国艳.激素治疗自身免疫性肝炎并发淋巴细胞性间质性肺炎 1 例报告[J].临床肝胆病杂志,2019(7):1596-1598.
- [10]范晓飞,林睿,罗莉丽,等.自身免疫性肝炎合并肝外自身免疫疾病患者的临床特点观察[J].山东医药,2014,54(40):75-77.
- [11]Narsing Rao L,Jacob JJ,Paul TV,et al.Effects of pioglitazone on menstrual frequency, hyperandrogenism and insulin resistance in adolescents and young adults with polycystic ovary syndrome [J].J Pediatr Adolesc Gynecol,2009,22(2):91-95.
- [12]Biró E,Szekanecz Z,Czirják L,et al.Association of systemic and thyroid autoimmune diseases[J].Clin Rheumatol,2006,25(2):240-245.
- [13]王婷婷,鲁昌立,凡小丽,等.自身免疫性肝炎-原发性胆汁性胆管炎重叠综合征的临床及病理学特征分析[J].临床肝胆病杂志,2017,33(11):2179-2185.
- [14]尧颖,高建鹏,王辉.自身免疫性肝炎-原发性胆汁性胆管炎重叠综合征患者肝组织病理学特征 [J]. 肝脏,2018,23(9):769-771.
- [15]To U,Silveira M.Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis [J].Clinics in liver disease,2018,22(3):603-611.
- [16]Sebode M,Hartl J,Vergani D,et al.Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda[J].Liver Int,2018,38(1):15-22.

收稿日期:2019-09-12;修回日期:2019-10-22

编辑/成森