



### 一、胆汁淤积概念的变迁

- 1930年，对一些黄疸肝炎病人提出“毛细胆管炎性黄疸”的诊断，并称之为胆汁淤积性。
- 1937年，对一些黄疸持续不退但无胆管内梗阻的肝炎诊断为“毛细胆管炎性肝炎”，归因于大小胆管和微胆管的阻塞。
- 1970年，对无阻塞、无炎症的黄疸，如药物引起的“肝内阻塞”，提出了“胆汁淤积”的概念，认为是胆汁形成后胆汁流动受阻，一是肝外结石等原因的机械梗阻，二是肝内的，在毛细胆管水平的机械的或功能性的障碍。

### 目前胆汁淤积的概念

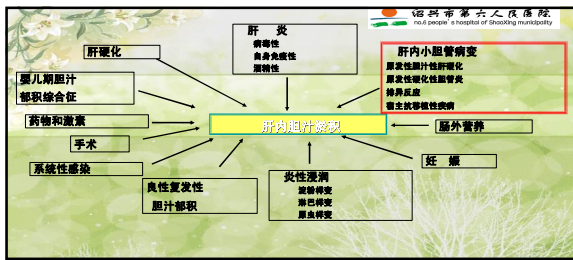
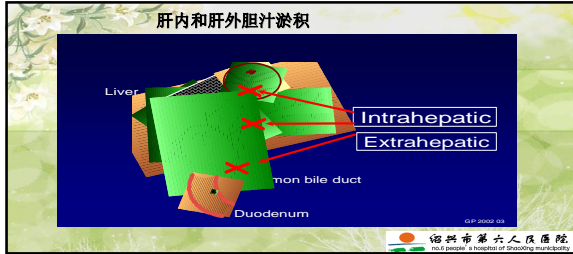
在《肝脏及胆道疾病》3~11版中，都将胆汁淤积定义为“正常胆汁不能到达十二指肠”。在12版中才定义为“胆汁淤积是胆汁生成障碍及流动停止或受抑，胆汁成分在肝细胞和胆管系统积聚”

- 临床以瘙痒、黄疸、ALP增高为特征，r-GT常升高也可不高，血清胆固醇也会增高
- 原因可以是肝内或肝外的

### 二、胆汁淤积的发生机制

- 肝细胞性胆汁淤积：肝细胞内胆汁形成的功能性缺陷所致转动蛋白的表达和功能下降，膜流动性改变，细胞骨架损伤，紧密连接损伤
- 胆管性胆汁淤积：小胆管或胆管内胆汁分泌或流动的障碍所致





### (一) 进行性家族性肝内胆汁淤积

进行性家族性肝内胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)是一组异质性的常染色体隐性遗传病,表现为新生儿期或1岁内肝细胞胆汁淤积。在儿童期或青少年期可因肝衰竭致死。PFIC分为3型。其中PFIC-1型最早由Clayton等于1985年在阿米什(Amish)家族中报道,当时被称为Byler病。之后又报道有阿米什血统但类似Byler病临床表现的病例称为Byler综合征,现认为实乃PFIC-2型。1996年DeLuze等首先识别了PFIC-3型造成的儿童胆汁淤积。

- PFIC-1型是由ATP8B1基因突变影响了FIC1(familial intrahepatic cholestasis 1)蛋白所致。ATP8B1位于常染色体18q21-22,编码P型ATP酶-FIC1。FIC1蛋白位于肝细胞毛细胆管膜,但在肝内却主要由胆管细胞表达。
- ATP8B1基因在多种器官表达,包括肝、胰、肾和小肠,其中表达最多的是小肠,因此ATP8B1基因突变干扰胆盐的肠肝循环,导致了一些患儿出现慢性腹泻。

PFIC-2型是由ABCB11基因突变影响了BSEP蛋白所致。ABCB11基因位于常染色体2q24,编码BSEP蛋白。BSEP是肝细胞毛细胆管膜胆盐转运蛋白,BSEP蛋白缺陷导致胆盐分泌降低,胆流减少,从而使肝细胞内胆盐淤积,造成严重损伤。

PFIC-3型是由ABCB4基因突变影响了多耐药糖蛋白3(MDR3)所致。ABCB4基因位于常染色体7q21区域,编码MDR3糖蛋白。MDR3糖蛋白主要在肝细胞毛细胆管膜表达,其功能产物磷脂酰胆碱转出酶(flippase)调节磷脂从双分子层内向外移动,是磷脂转运器。PFIC-3型患者肝损伤机制是胆汁中缺乏磷脂,胆汁缺乏磷脂造成微粒不稳定,促进胆固醇结晶,胆汁结石形成性增加,并进一步阻塞小胆道。

PFIC是罕见病,估计新生儿发病率约1/5万-1/10万之间,占儿童胆汁淤积原因的10%-15%,占儿童肝移植的10%-15%。2/3的PFIC病例是PFIC-1、PFIC-2,其余1/3病例是PFIC-3。所有类型PFIC均呈世界性分布,无性别差异。

- 临床表现:**  
胆汁淤积是PFIC的主要临床征象,表现为突出的和特征性瘙痒,与黄疸程度一致,并具有反复发作性的高直胆红素血症。
- PFIC-1患儿:表现为典型的新生儿胆汁淤积,可反复发作,病程晚期呈持久性。常有肝外表现(身高矮小、感官神经性耳聋、水样腹泻、腮腺炎、汗液氯化物高浓度和肝脂肪变性)。
- PFIC-2:初始表现更重,进展更快。患儿在新生儿期黄疸即呈持久性,一年内迅速发生肝衰竭,甚至肝痛。常无肝外表现。
- PFIC-3:胆汁淤积呈慢性和进行性,极少在新生儿期出现胆汁淤积,约1/3患者胆汁淤积出现在一岁内,其他的多在生后几年乃至成人出现相应表现。成人或青春早期患者因肝硬化门脉高压可发生胃肠出血。瘙痒常较轻,半数患者肝移植平均年龄是7.5岁,目前尚无发生肝癌的病例报道。



绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

	PFIC-1	PFIC-2	PFIC-3
血清r-GT	正常	正常	↑
血清胆红素	↑	↑	↑
胆汁酸	↑	↑	↑
ALT	↑	↑	↑
APF	↑	↑	↑
病理特征	毛细胆管胆汁淤积和 门脉周围纤维化。 胆无显著增生	肝组织病变较重，炎症程度较 高。有小叶及门脉纤维化。肝细胞 坏死更明显	门脉纤维化显著增生，胆管性炎 明显。广泛胆管增生。胆汁从 胆汁管流出。胆汁从胆汁管流出。 多数门脉区可见小叶内胆管，无 胆管周围纤维化及 胆管上皮增生。

- 绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality
- 对有胆汁淤积病史的儿童，除外其他原因(胆道闭锁、Alagille综合征、 $\alpha$ 1抗胰蛋白酶缺乏症、囊性纤维化、硬化性胆管炎和肝外胆道阻塞)
  - PFIC患者通常须行：肝脏B超、肝组织学检查、胆道造影，采用MDR3和BSEP抗体行肝组织学免疫染色，电镜检查，胆囊胆汁或纯胆总管胆汁分析，专用的遗传性胆汁淤积测序芯片，基因分型。

- 绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality
- 治疗:**
- UDCA是所有类型PFIC患儿的初始治疗选择，其他药物，如苯扎贝特和S-腺苷蛋氨酸的疗效尚待进一步验证。
  - 外科胆汁分流术，鼻胆道引流。上述治疗失败后肝移植乃惟一有效治疗措施。然而，部分PFIC-1患儿肝外表现，如腹满、肝脂肪变性和身高矮小在成功胆汁分流术后或肝移植后非但不改善反而恶化。肝移植后恢复了胆盐分泌，慢性腹满由此可能变得极其顽固，常伴严重的肝脂肪变性和，或脂肪性肝炎，进而逐渐发展至肝硬化，甚至需要再次肝移植。

- 绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality
- 预后：所有类型的PFIC如果不进行治疗在儿童时期就将是致命。理论上PFIC -3患者易患胆石病、药物性胆汁淤积和ICP。故PFIC-3女性患者妊娠时绝不能停止UDCA治疗。BSEP缺陷患者，是肝胆恶性肿瘤的高危人群(15%发生肝癌或胆管癌)，对PFIC-2患儿应密切监测AFP及肝脏超声检查。

- 绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality
- (二) 良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC)
- BRIC (benign recurrent intrahepatic cholestasis), 是种罕见的隐性遗传病，基因缺陷在18号染色体，1959年首先报道。
  - 通常在幼年发病，男女发病无差别。确诊年龄在18月~59岁。临床特征是数年内(2~24月，通常8月)反复发作又无可解释的胆汁淤积，期间有漫长的无症状期(最长30年)。症状有不适、纳差、伴有恶心、腹内、上腹痛，随后出现黄疸、瘙痒。患者的亲属可有此病，孕妇患者在妊娠期也可反复发作为胆汁淤积。
  - 可有血尿、血清结合胆红素、ALP增高，血清胆汁酸增高明显，约20%病人r-GT正常。
  - 肝穿见小叶中心胆汁淤积，不伴有肝内或胆管的损伤。
  - 治疗：熊去氧胆酸

- 绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality
- (三) Dubin-Johnson综合征
- Dubin-Johnson综合征又称为慢性特发性黄疸，为遗传性结合胆红素增高型，1954年Dubin等首先报告。临床特点为长期性或间歇性黄疸。属常染色体隐性遗传性疾病，由于MRP2基因变异所致，一家可多人发病，常见于青年人。
  - 由于毛细胆管对有机阴离子的转运障碍，致使结合胆红素从肝细胞向毛细胆管的转运发生障碍，结果使结合胆红素反流入血，血结合胆红素水平增高，病人出现黄疸。

**绍兴市第六人民医院**  
No.6 people's hospital of shaoxing municipality

**诊断依据:** 1. 青少年发病, 常有家族史; 2. 可无明显症状; 慢性反复发性轻中度黄疸, 尿色深黄, 右上腹不适或隐痛、乏力、食欲不振、恶心、呕吐; 肝脾轻度肿大和压痛, 饮酒、饥饿、过劳、感染或妊娠时加重; 3. 血清结合胆红素轻-中度增高, 尿胆红素阳性; 4. 溴麝香草酚蓝试验45分钟时正常或稍高, 120分钟时滞留显著, 呈双峰曲线。其他肝功能试验基本正常; 5. 口服胆酶试验不显影, 静脉胆酶造影可显影, 无肝内外胆管梗阻; 6. 肝组织色深呈绿或黑褐色, 肝实质细胞内有明显的脂褐素颗粒; 7. 尿中类卟琳排泄障碍。

**治疗:** 大多预后良好, 无需特殊治疗。黄疸较深时可加用苯巴比妥口服, 有助于胆红素的降低。避免黄疸加重的诱因如过度疲劳、饮酒、感染、妊娠及口服避孕药等。

**绍兴市第六人民医院**  
No.6 people's hospital of shaoxing municipality

**(四) Alagille综合征**

- Alagille综合征(先天性肝内胆管发育不良综合征)的特征是肝内胆管的缺失导致慢性肝内胆汁淤积, 同时伴有肝外表现(心、肾脏、眼、肾等), 发病因为JAG1基因变异所致。
- 一半以上患者在出生3月内发病, 黄疸为间歇性, 病程常持续性, 肝大, 高胆红素血症, 可见黄色瘤。肝穿见胆汁淤积伴小叶内胆管发育不良。大多数患者预后良好, 黄疸在5岁时消失, 仅10%患者发展至肝硬化和门脉高压。
- 具有下列三项或三项以上者可诊断为本病: 肝内胆管发育不全, 周围肺动脉狭窄, 典型的面部特征, 脊柱前弓分裂, 直系亲属中有一人以上患Alagille综合征。
- 本征应与婴幼儿期其它胆汁淤积性疾病相鉴别。
- 治疗: 熊去氧胆酸可降低血清胆固醇和肝酶, 改善瘙痒。

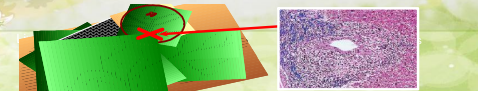
**绍兴市第六人民医院**  
No.6 people's hospital of shaoxing municipality

**绍兴市第六人民医院**  
No.6 people's hospital of shaoxing municipality

**B、获得性胆汁淤积性肝病**

**绍兴市第六人民医院**  
No.6 people's hospital of shaoxing municipality

**(一) 原发性胆汁性肝硬化 (PBC)**

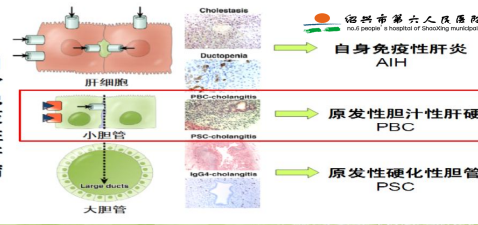


- 慢性非化脓性破坏性胆管炎  
(Chronic nonsuppurative destructive cholangitis)
- 原发性胆汁性胆管炎  
(Primary biliary cholangitis)
- 自身免疫性胆管炎  
(Autoimmune cholangiopathy)

**绍兴市第六人民医院**  
No.6 people's hospital of shaoxing municipality

**绍兴市第六人民医院**  
No.6 people's hospital of shaoxing municipality

**自身免疫性肝病**



- 自身免疫性肝炎 AIH
- 原发性胆汁性肝硬化 PBC
- 原发性硬化性胆管炎 PSC

**绍兴市第六人民医院**  
No.6 people's hospital of shaoxing municipality

**绍兴市第六人民医院**  
No.6 people's hospital of shaoxing municipality

**原发性胆汁性肝硬化**  
Primary Biliary Cirrhosis



**绍兴市第六人民医院**  
No.6 people's hospital of shaoxing municipality

### 原发性胆汁性肝硬化主要发病机制

**遗传易感性**

**环境因素**

**分子模拟**

一种X连锁性疾病？多发于女性 (>80%)，PBC X染色体频率显著升高

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

- 1 尿路感染
- 2 吸烟 (被动)
- 3 化妆品、指甲油、染发
- 4 激素替代治疗
- 5 多次怀孕
- 6 卤化碳氢化合物

Out 2010; J Hepatol 2010; Trends Immunol 2009

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### PBC的临床表现

- 乏力 70%
- 皮肤瘙痒 69%
- 黄疸 30%
- 色素沉着 55%
- 肝脏肿大 50%
- 脾脏肿大 30%
- 黄色瘤 20%
- 无症状 30%

### 原发性胆汁性肝硬化临床表现

乏力 瘙痒 黄疸

黄色素瘤 色素沉着

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### 常与PBC共存的自身免疫性疾病

- 干燥综合征 70~90%
- 关节炎/关节病 15~20%
- 硬皮病及其变形 15~20%
- 甲状腺疾病 15~20%
- 扁平苔藓 5%
- 肾小管性酸中毒 60%
- 乳腺癌 危险性升高4倍

Kaplowitz, N. Liver and Biliary Diseases, 2nd ed.  
Williams & Wilkins, 1996; pp339-47.

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### PBC的肝外表现

类风湿性关节炎 甲状腺炎 溃疡性结肠炎 糖尿病 干燥综合征



## PBC伴随疾病

### 少见伴随疾病

- 脂肪泻 (celiac disease)
- 炎症肠病 (inflammatory bowel disease)
- IgA肾病 (IgA glomerulonephritis)
- 血管炎 (vasculitic ulcers)
- 免疫性溶血性贫血 (immune hemolytic anemia)
- 特发性骨髓纤维化 (Idiopathic Myelofibrosis)
- 特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura)

## PBC-肝内胆汁淤积的生化表现

- ALT/AST轻度升高
- AKP/rGT显著升高
- 胆红素早期不高、中晚期升高
- 胆固醇早期升高，晚期可降低
- 胆汁酸升高

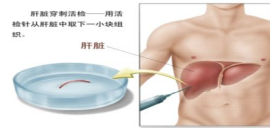
## PBC的免疫学异常

自身抗体	阳性率
• AMA/AMA-M2	96%
• RF	70%
• SMA	66%
• 甲状腺特异抗体	41%
• ANA	23%
• 抗DNA抗体	22%

Kaplowitz N. Liver and Biliary Diseases. 2nd ed.  
Williams & Wilkins. 1996; pp339-47.

## 肝脏穿刺活检的意义

肝脏穿刺活检——用活检针从肝脏中取下一小块组织。



疾病的活动程度及预后

确诊AMA阴性的PBC

是否合并重叠综合征

对于诊断AMA阳性的PBC，肝穿活检不是必须的

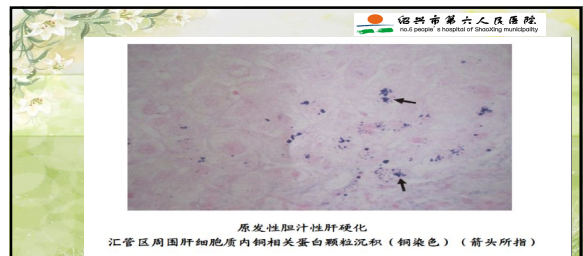
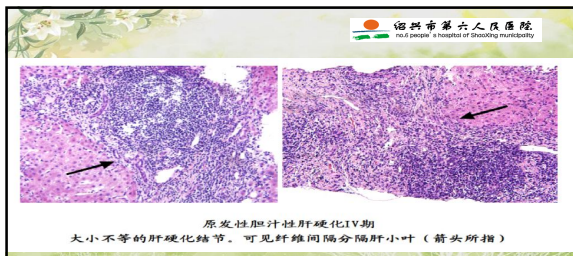
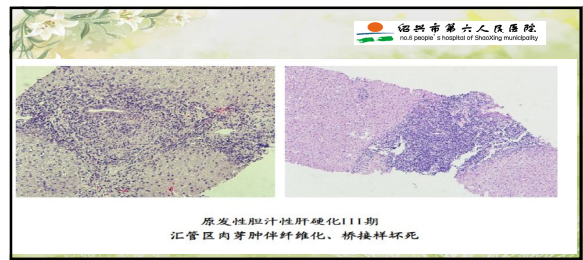
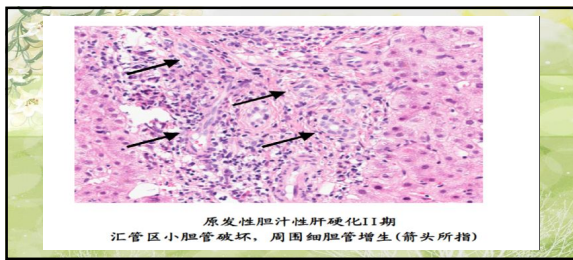
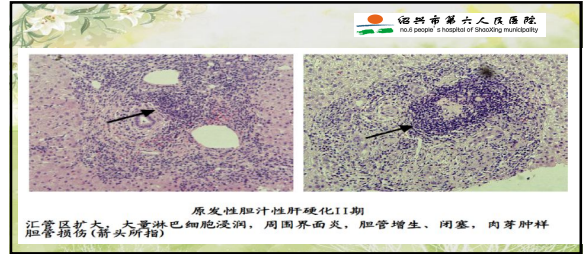
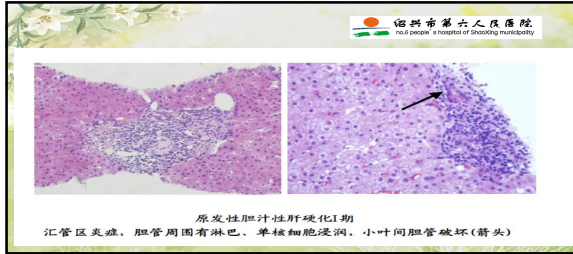
## PBC的病理变化特点

### 慢性进行性、非化脓性、破坏性胆管炎

- 主要累及中小胆管
- 小叶间胆管变性坏死，基底膜破坏，淋巴细胞，浆细胞浸润，聚集、形成滤泡，上皮样肉芽肿形成
- 小叶间胆管减少或消失，细小胆管增生
- 胆汁酸淤积 (choleate stasis) 致肝细胞羽毛状变性 (feathery degeneration)
- 胆红素淤积 (bilirubinostasis) 所致的色素沉着
- 肝纤维化和肝硬化

## 病理分期

- I期 (非化脓性破坏性胆管炎期):
  - 汇管区炎症，胆管周围有淋巴、单核细胞浸润，小叶间胆管破坏
- II期 (胆管增生期):
  - 汇管区周围炎症，胆管增殖，闭塞，肉芽肿形成，肝细胞出现碎片样坏死
- III期 (纤维化期或肝硬化前期):
  - 碎屑样、桥接样坏死，纤维间隔形成，裂隙胆管
- IV期 (肝硬化期):
  - 肝脏呈大小不等的再生结节，汇管区胆管消失





American Association for the Study of Liver Diseases  
AASLD

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### 2009年AASLD关于PBC诊断的指南

- 血清ALP及 $\gamma$ -GT升高;
- 影像学检查显示胆管正常;
- 血清抗线粒体抗体 (AMA) 和/或AMA-M2亚型阳性;
- 如果血清AMA /AMA-M2阴性, 则肝穿刺活检组织病理检查符合PBC的改变。

Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis: the American association for the study of liver disease practice guidelines. Hepatol. 2000.

American Association for the Study of Liver Diseases  
AASLD

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### 2009年AASLD关于PBC诊断指南的更新

- 生化检查提示淤胆, 特别是ALP升高;
- 血清抗线粒体抗体 (AMA) 阳性;
- 组织学有非化脓性破坏性胆管炎和小叶间胆管破坏。有二项阳性可诊断为PBC。

Keith D. Lindo et al. AASLD practice guideline. Primary biliary cirrhosis. Hepatol. 2009;50(1):291-308


PBC自然病程经过

无症状阶段	疾病进展阶段	失代偿肝硬化阶段
6~10年	6~10年	6~10年
GGT, ALP	乏力, 瘙痒, 黄疸	明显黄疸
AMA, M2	ALT, 胆汁酸	门脉高压
胆管炎 胆管减少	碎屑样坏死 胆管减少、闭塞 纤维间隔形成	硬化结节 肝硬化

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

PBC临床分期

- ◆ 肝功能正常无症状期
- ◆ 肝功异常无症状期
- ◆ 肝功异常有症状期
- ◆ 肝硬化期



绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

PBC的治疗

- 对症治疗
  - 瘙痒的治疗
    - 消胆胺(cholestyramine): 4g开始 (最大24g/天)
    - 利福平: 150mg, Bid (10mg/kg/day)
    - 苯巴比妥钠: 60mg, Qn
    - 阿片受体拮抗剂: 纳络酮(naloxone)
    - 血浆置换
- 保肝治疗
  - 甘草甜素制剂
  - 抗自由基治疗

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

PBC的治疗

- 抗纤维化治疗
  - 维生素C
  - 维生素E
  - 丹参制剂
  - 其他有关药物
- 并发症治疗
  - 门脉高压
  - 骨质疏松:
    - 维生素D(1000IU/d)和钙剂(1.5g/d)
    - 激素替代疗法 (HRT)
  - 脂溶性维生素补充

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### PBC的药物治疗

药物(medicine)	efficacy	side effect
皮质激素 (corticosteroids)	probable	+
硫唑嘌呤(azathioprine)	minimal	±
环孢素(cyclosporine A)	no	++
D-青霉胺 (penicillamine)	no	++
甲氨蝶呤(Methotrexate)	in trial	+
秋水仙素 (colchicine)	minimal	0
马来替酯 (malotilate)	no	0
沙利度胺 (Thalidomide)	no	++
熊去氧胆酸(UDCA)	definite	0

*Schiff's Disease of the Liver, 8th ed, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999:684*

绍兴市第六人民医院  
Shaoxing People's Hospital of Shaoxing Municipality

### UDCA治疗生化学应答标准

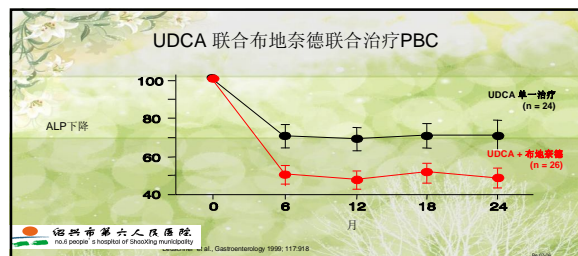
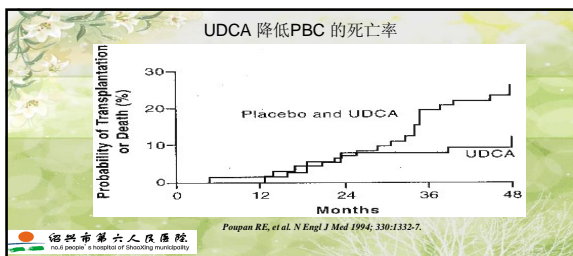
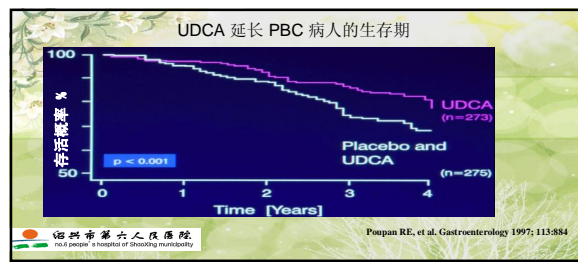
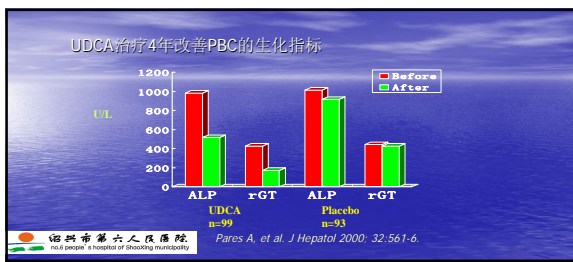
**巴黎标准** <sup>(1)</sup>

UDCA治疗1年后  
胆红素 ≤ 1mg/dl  
(17µmo l/L),  
ALP ≤ 3ULN,  
AST ≤ 2ULN

**巴塞罗那标准** <sup>(2)</sup>

UDCA治疗1年后  
ALP下降40%或降  
至正常

(1)Cooperhot C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and to long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2006.  
(2)Sera A. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis.



### 肝移植治疗终末期PBC

- 晚期和进展性PBC需要进行肝移植。
- 血清胆红素超过  $144 \mu\text{mol/L}$  (8.5mg/d)，肝功能失代偿性者（如食管静脉曲张出血，顽固性腹水和肝性脑病等），均应考虑肝移植治疗。
- PBC患者肝移植术后1年生率达90%，3-5年生率为60%~70%。术后复发率为15%。

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### PBC的随访

- ◆ 肝功能：3-6月
- ◆ 甲状腺功能（TSH）：每年
- ◆ 骨密度：2-4年
- ◆ Vit A, D, K：当胆红素 $>2.0$ 时，每年
- ◆ 胃镜：有肝硬化或Mayo积分 $>4.1$ ，每1-3年
- ◆ B超和AFP：明确肝硬化或怀疑肝硬化，定期

Hepato1 2009

### (二) 原发性硬化性胆管炎 Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)

- 男性
- 胆汁淤积表现
- 自身抗体：ANCA
- B超：肝内外胆管狭窄，闭塞
- ERCP发现肝内外胆道闭塞，串珠样改变
- 病理：汇管区炎性细胞浸润，界面性肝炎，洋葱样纤维化，胆管闭塞和消失。

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

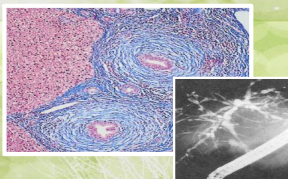
### 相关病因和发病机理

- 遗传：一家三同胞发病；与HLA B8和DR3关系密切；HLA DR2 的阳性率（69%）明显高于正常人的DR2（34%）。
- 免疫因素：胆管上皮细胞可能是免疫应答的靶细胞。
- 感染因素：细菌感染或其毒素？更多资料持否定意见。某些病毒（如CMV）可以侵犯肝内胆管，但病理改变不同于PSC。

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

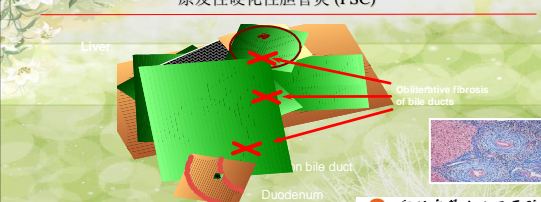
### PSC病理

- 早期：
  - 胆管炎症，增殖
- 后期：
  - 胆管梗阻，闭塞
  - 胆汁淤积
  - 肝硬化



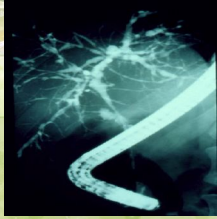
绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### 原发性硬化性胆管炎 (PSC)



绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality





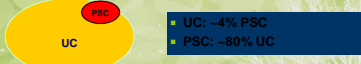
**PSC的ERCP改变**

- Diffuse inflammation and fibrosis of extra-hepatic bile ducts with and without intra-hepatic biliary disease
- ANCA: nonspecific
- Absence of
  - biliary cholelithiasis
  - biliary tract surgery
  - cholangiocarcinoma

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

**PSC临床表现**

- 黄疸
- ALP, GGT升高
- 自身抗体阳性: pANCA (60~90%)
- 60%~80%伴有溃疡性结肠炎



- UC: ~4% PSC
- PSC: ~80% UC

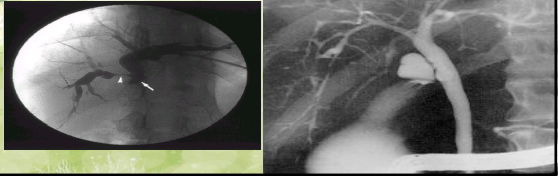
绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

**PBC抗体**

Anti-nuclear antibody (ANA)	7-77%
Anti-smooth muscle antibody (ASMA)	13-20%
Anti-endothelial cell antibody (AECA)	35%
Anti-cardiolipin antibody	4-66%
Thyroperoxidase	7-16%
Thyroglobulin	4%
Rheumatoid factor (RF)	15%
Antimitochondrial antibody	0-10%

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

**ERCP  
MRCP**



绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

**PSC的诊断主要依据**

- 临床症状和体征病史 (乏力、瘙痒、黄疸、肝脾肿大及炎症肠病的表现)
- 血清生化改变 (碱性磷酸酶升高)
- 胆管造影上有硬化性胆管炎的典型改变 (肝内外胆管狭窄与扩张相间而呈串珠状改变)
- 除外其它引起硬化性胆管炎的病因 (其它胆系肿瘤、结石、创伤、手术史、先天性胆管发育异常)。

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

**PSC的治疗**

- 内科治疗:
  - 免疫抑制剂?
  - UCDA: 20mg/kg/d
- 内镜及介入治疗
  - 内镜下扩张、经乳头放置胆管内支撑管、胰胆管引流胆道清洗
  - 经皮肝穿扩张胆管或置管等。
- 外科手术:
  - 肝移植

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### (三) 妊娠期肝内胆汁淤积症

ICP (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy,) 是一种妊娠期特殊疾病, 多发生在妊娠晚期, 临床上以皮肤瘙痒、黄疸和胆汁淤积为特征, 早产率及围产儿死亡率高, 其发病病因尚不清楚, 可能与雌激素、遗传及环境等因素有关。妊娠期胎盘合成和分泌大量雌性激素和孕激素以及各方面负荷增大, 造成体内胆汁排泄的障碍。



- 皮肤瘙痒为首发症状, 多于妊娠中晚期, 亦可早至妊娠第6周, 瘙痒多位于腹部及四肢, 尤以手脚掌为重, 严重者可波及全身, 夜间和清晨为重, 分娩后很快消退。严重时可伴黄疸。终止妊娠后多数患者在2~7天内瘙痒症状减轻或消失。

### ICP对母子的影响

- FGR
- 早产
- 胎儿窘迫
- 死胎、死产
- 新生儿死亡



### ICP诊断

- 对ICP的诊断, 具体可按以下标准: ①妊娠中、晚期出现以皮肤瘙痒为主的症状和黄疸, 无明显; ②肝功能异常, 主要是血清ALT的轻度升高, 超过200单位以上者较少; ③可以伴有轻度黄疸, 血清胆红素约在1.1~5mg/dl; ④患者一般情况良好, 无明显消化道症状, 虚弱及其他疾病症状; ⑤一旦分娩, 瘙痒迅速消退, 肝功能亦迅速恢复正常; ⑥血清总胆汁酸增高升高。排除其他肝脏疾病, 如妊娠合并病毒性肝炎。

### 疾病严重程度判断

- 黄疸
- 血清甘胆酸/总胆汁酸水平
- 血清胆红素、转氨酶
- 病程
- 胎动、胎儿监护
- 羊水污染
- 胎儿EPO水平
- 复发性ICP
- ICP合并高血压、双胎妊娠、糖尿病

### ICP的处理方法

- 药物治疗
- 产科处理

改善妊娠结局、降低围产儿死亡率

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

- 治疗目标是缓解瘙痒症状，降低血胆酸浓度，改善肝功能。可服用消胆胺、苯巴比妥或地塞米松等药物，中药茵陈汤加减也有较好治疗效果，维生素K可用于预防产后出血。还应注意休息，取左侧卧位以增加胎盘血流量。妊娠达到37孕周后，应及时予以终止妊娠，以免在延长孕期过程中，发生胎儿宫内猝死的严重后果。

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### 产科处理

1. 高危门诊随访
2. 加强胎儿监护
3. 适时终止妊娠
4. 加强新生儿监护
5. 预防产后出血

### (四) 病毒性肝炎引起的胆汁淤积

- 肝炎病毒及其他病毒如巨细胞病毒 (CMV)、EB病毒，均可引起胆汁淤积，称为淤胆型肝炎。

将肝炎的损伤类型可分为：

肝细胞损伤型： $ALT \geq 2ULN$ 或 $ALT/ALP \geq 5$

混合型： $ALT \geq 2ULN$ 且 $ALT/ALP < 5$

胆汁淤积型： $ALT \geq 2ULN$ 或 $ALT/ALP \leq 2$

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### 胆汁淤积型肝炎胆淤的可能机制

- 1、肝炎病毒感染后肝细胞出现炎症、坏死，肝细胞膜及膜的流动性发生改变，其表面 $Na^+K^+ATP$ 酶活性下降，肝脏微循环障碍
- 2、毛细胆管的排泌功能障碍，甚至出现胆管迂曲
- 3、肝内胆淤形成高胆红素血症时又会加重上述改变

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### 胆汁淤积型肝炎胆淤的影响

- 1、肝内淤积的胆汁酸和胆红素损害肝实质细胞
- 2、抑制单核巨噬细胞系统功能，使其对内毒素灭活功能减退，导致内毒素血症
- 3、激活产生以肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )为核心的诸多炎性细胞因子，诱导肝细胞凋亡，同时可导致肝血管内皮细胞 (SEC) 损害，加重肝脏微循环障碍，后者有可造成缺血缺氧性肝损伤

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### 胆汁淤积型肝炎的临床表现

• 发热	39%
• 皮肤瘙痒	61%
• 黄疸	100%
• 色素沉着	55%
• 肝脏肿大	76%
• 脾脏肿大	13%
• 皮疹	6.2%
• 腹水	3.8%

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality



### 胆汁淤积型肝炎的生化表现

血清胆红素(结合胆红素为主)明显升高  
 凝血酶原活动度<60%  
**γ-GGT、碱性磷酸酶 (ALP) 明显升高**  
 胆固醇升高  
 血清胆汁酸升高

绍兴市第六人民医院  
 No.6 people's hospital of shaoxing municipality

### 胆汁淤积型肝炎的诊断

- 临床表现
- 生化学检查
- 除外其它原因引起的肝内外梗阻性黄疸
- 肝细胞凋亡为主要病理特征

绍兴市第六人民医院  
 No.6 people's hospital of shaoxing municipality

### 胆汁淤积型肝炎的治疗

- 1、熊去氧胆酸 (UDCA)
- 2、腺苷蛋氨酸
- 3、前列腺素E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)
- 4、糖皮质激素

绍兴市第六人民医院  
 No.6 people's hospital of shaoxing municipality

### (五) 胆汁淤积型药物性肝病

药源性肝损害的发生率占所有药物不良反应的10%~15%，仅次于皮肤粘膜损害和药物热。暴发性肝衰竭约占5%，病死率超过50%。  
 药物性肝损害所占一般人群比例为10%，50岁以上人群为40%。

绍兴市第六人民医院  
 No.6 people's hospital of shaoxing municipality

### 药物性肝损害机制

- 中毒性：可预测，直接毒性，剂量依赖，可复制
- 特异体质性：不可预测性，非剂量依赖，不可复制

分为：**过敏性(免疫特异质)**：可伴过敏症状  
**代谢性(代谢特异质)**：与药酶遗传多态性相关

绍兴市第六人民医院  
 No.6 people's hospital of shaoxing municipality

### 药物性肝损的病型分类

国际医学科学组织理事会 (CIOMS)：

肝细胞损害型	R>5
胆汁淤积型	R<2
混合型	2<R<5

R=ALT/ALP

绍兴市第六人民医院  
 No.6 people's hospital of shaoxing municipality

### 药物性肝病临床分类

急性、亚急性	慢性	其它
肝细胞性损伤	慢性肝炎	血管病变
胆汁淤积性损伤	慢性肝炎	肝静脉血栓
单纯性	I型	静脉阻塞性疾病
炎症性	II型	肝病
混合性损伤	III型	非肝硬化性门脉高压
亚临床性肝损伤	IV型	肿瘤
	脂肪沉积症	
	肝纤维化、肝硬化	
	胆汁淤积	
	肝内胆汁淤积	
	胆管炎	

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### 药物性肝损伤的诊断

(1) 有与药物性肝损伤发病规律相一致的潜伏期，初次用药后出现肝损伤的潜伏期为5~90d (提示)，有特异质反应者可小于5 d，慢代谢药物导致肝损伤的潜伏期可大于90 d (可疑)，停药后出现肝细胞损伤的潜伏期<15 d，出现胆汁淤积性肝损伤的潜伏期>30 d (可疑)；

(2) 有停药后异常肝脏生化指标迅速恢复的临床过程，肝细胞损伤性的血清丙氨酸转氨酶(ALT) 水平在8 d 内下降>50 % (高度提示)，或30 d 内下降>50 % (提示)，胆汁淤积性的血清碱性磷酸酶(ALP) 或总胆红素(TB) 在180 d 内下降>50 % (提示)；

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

(3) 能排除其他病因或疾病的肝损伤，如患者有肝炎标志物阳性，则服药前肝功能正常；

(4) 再次用药后迅速激发肝损伤，肝酶活性水平至少升高至正常范围上限的2 倍以上。但不可故意重新给予可疑肝损伤药物以免引起严重肝损伤。重新给药有时会引起暴发性肝炎。

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病。

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### 引起肝内淤胆的常见药物

- 性激素，镇静剂(氯氮平、奋乃静)，麻醉剂，抗生素，免疫抑制剂，抗抑郁药，抗惊厥药，抗酸剂，抗甲状腺药，心血管药，降脂药。

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### 药物性肝病的

药物性肝病根据病情轻重可以逆

- 停用致病药物
- 早期清除和排泄体内药物
- 一般治疗
- 药物性肝病的药物治疗
- 人工肝支持治疗
- 肝移植

(1) 特殊解毒剂：N2乙酰半胱氨酸对扑热息痛过量的患者有特殊疗效；

(2) 还原型谷胱甘肽；

(3) 多烯磷脂酰胆碱(易善复)；

(4) 熊苷蛋氨酸(思美泰)；

(5) 前列腺素E<sub>1</sub>；

(6) 熊去氧胆酸(UDCA)；

(7) 复方甘草酸素；

(8) 皮质激素

I型(非生物型) II型(中间型) III型(生物型) IV型(混合型)

重症药物性肝病导致肝功能衰竭、重度胆汁淤积和慢性肝损伤进展到肝硬化时，可考虑肝移植。

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

### (六) 感染所致的胆汁淤积

各种严重感染如感染性休克、肺炎等也可引起胆汁淤积，原因为内毒素血症所引起。内毒素可以引起胆汁流动性下降，胆酸和有机酸摄取和排出减少，毛细血管膜有机阴离子转运蛋白下调。

感染所致胆汁淤积主要是影响胆红素排泄，血清胆红素尤直接胆红素升高。无明显瘙痒，ALP低于正常值3倍，ALT通常不高。

肝活检无特异性，见小叶中心胆汁淤积，门脉周围单核浸润。

绍兴市第六人民医院  
No.6 people's hospital of Shaoxing municipality

(七) 其他疾病所致的胆汁淤积

- 淋巴瘤、淀粉样变性、血叶啉病、囊性纤维化病、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、肝移植术后，这些肝脏浸润和代谢障碍所致的疾病，都可致或伴有胆汁淤积。如淋巴瘤病人，因肿瘤侵犯肝脏、压迫胆管出现黄疸（10%）。淋巴瘤、淀粉样变性、血叶啉病一旦出现黄疸，病情危重，生存期不长。

