

· 临床研究 ·

原发性胆汁性肝硬化 25 例患者的临床特征及预后分析

黄仑峰¹, 黄筱玲², 刘俊³1. 黄梅县人民医院消化科, 湖北 黄梅 435500; 2. 黄梅县人民医院 B 超室, 湖北 黄梅 435500;
3. 黄梅县人民医院感染科, 湖北 黄梅 435500

摘要: **目的** 探讨原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者的临床症状、血清学和免疫学特征及其预后。**方法** 采用回顾性分析方法,选择 2012 年 2 月至 2015 年 2 月收治的 PBC 患者 25 例作为研究对象。收集患者的临床资料,分析患者各项生化指标,并总结患者的临床表现、血清学和免疫学特征及预后情况。**结果** PBC 患者的临床症状中食欲不振、乏力占首位,其次是皮肤瘙痒、黄疸等,部分患者有消化道出血、关节痛、脂肪泻等症状;患者血清指标中,直接胆红素(DBil)、总胆红素(TBil)均大于参考值,其中 TBil 浓度升高幅度较显著;门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)均超出正常范围;IgG、IgM、IgA 均超出参考值,其中 IgM 升高幅度较显著;抗 M2 抗体阳性率最高,而抗 Ro53、抗核膜糖蛋白(Gp210)抗体、抗可溶性酸性核蛋白(Sp100)抗体、抗核抗体(ANA)阳性率较低;钠和钾电解质紊乱并发症发生率最高,其次为胆道、肺部感染。**结论** 血清 GGT、ALP 显著升高和 AMA 阳性,有利于 PBC 疾病的诊断。PBC 患者可有多种并发症,以钠和钾电解质紊乱发生率最高,其次为胆道、肺部感染。

关键词: 胆汁性肝硬化,原发性;临床症状;血清学;免疫学

中图分类号: R 575.2⁺2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)04-0515-03

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种慢性进行性胆汁淤积性自身免疫性疾病,病情较严重时,会引发肝脏功能衰竭和门脉高压^[1]。本研究对我院 2012 年 2 月至 2015 年 2 月收治 PBC 患者 25 例的临床资料进行分析,探讨 PBC 患者的临床表现、血清学、免疫学特征及预后情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性分析方法,选择 2012 年 2 月至 2015 年 2 月在我院治疗的 PBC 患者 25 例作为研究对象,其中,男性 3 例,女性 22 例;年龄 28 ~ 78 岁,平均年龄(52.67 ± 15.47)岁;病程 10 d ~ 7 年,平均病程(2.17 ± 0.59)年;所有患者无肝炎病史,没有服用损害肝脏的药物史以及酗酒、吸毒史。所有患者符合 2009 年美国肝病学会 PBC 诊断标准:血清抗线粒体抗体(AMA)或 AMA-M2 亚型阳性,反映胆汁淤积的生化指标升高,主要是碱性磷酸酶(ALP)升高;血清 AMA 或 AMA-M2 亚型阴性者,经肝穿刺病理检查,存在小叶间胆管毁损和非化脓性破坏性胆管炎。

1.2 方法 用全自动生化仪对患者进行肝功能血清学检查:门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转

移酶(ALT)、谷氨酰转氨酶(GGT)、ALP、直接胆红素(DBil)、总胆红素(TBil)。用间接法酶联免疫吸附法进行免疫学检查:IgG、IgM、IgA、抗 AMA-M2 抗体、抗 Ro53、抗核膜糖蛋白(Gp210)抗体、抗可溶性酸性核蛋白(Sp100)抗体、抗核抗体(ANA)。

2 结果

2.1 临床症状 PBC 患者的临床症状中食欲不振、乏力占首位,其次是皮肤瘙痒、黄疸等,部分患者有消化道出血、关节痛、脂肪泻等症状。主要体征为肝脾肿大、腹水、腹壁静脉曲张等,部分患者有黄色瘤、蜘蛛痣、肝掌等体征。见表 1。

2.2 血清学检查 本研究 PBC 患者的 DBil、TBil 均大于参考值,其中 TBil 浓度升高幅度较显著;AST、ALT、GGT、ALP 均超出正常范围,其中,GGT、ALP 升高幅度较显著。见表 2。

2.3 免疫学检查结果 本研究 PBC 患者的 IgG、IgM、IgA 均超出参考值,其中 IgM 升高幅度较显著。见表 3。患者抗 M2 抗体阳性率最高,而 Ro53、Gp210、Sp100、抗 ANA 抗体阳性率较低。见表 4。

2.4 并发症 钠和钾电解质紊乱并发症的发生率最高,其次为胆道、肺部感染。见表 4。

3 讨论

3.1 临床表现 本研究中,PBC 患者早期并无黄疸,

表 1 25 例 PBC 患者临床症状体征

症状	例数	构成比(%)	体征	例数	构成比(%)
关节痛	5	20.00	黄色瘤	3	12.00
眼干口干	5	20.00	下肢水肿	6	24.00
消化道出血	4	16.00	腹水	10	40.00
脂肪泻	7	28.00	腹壁静脉曲张	7	28.00
右上腹痛	12	48.00	肝脾肿大	21	84.00
皮肤瘙痒	20	80.00	蜘蛛痣、肝掌	3	12.00
食欲不振、乏力	24	96.00	-	-	-
黄疸	21	84.00	-	-	-

表 2 25 例 PBC 患者血清学检查结果

指标	测得值($\bar{x} \pm s$)	正常参考值
DBil($\mu\text{mol/L}$)	94.72 \pm 76.39	0 ~ 3.4
TBil($\mu\text{mol/L}$)	190.83 \pm 125.31	1.7 ~ 17.1
AST(IU/L)	101.54 \pm 57.83	0 ~ 40
ALT(IU/L)	91.09 \pm 23.64	0 ~ 40
GGT(IU/L)	270.83 \pm 104.86	0 ~ 40
ALP(IU/L)	324.19 \pm 258.63	42 ~ 128

表 3 25 例 PBC 患者免疫学检查结果

指标	阳性例数	构成比(%)	测得值($\bar{x} \pm s$)	正常参考值
IgG(g/L)	17	68.00	27.93 \pm 12.05	7.23 ~ 16.85
IgM(mg/L)	21	84.00	16.87 \pm 2.47	0.63 ~ 2.77
IgA(mg/L)	16	64.00	6.69 \pm 5.76	0.69 ~ 3.82

表 4 25 例 PBC 患者免疫学检查结果
及并发症发生情况

指标	阳性例数	构成比(%)	并发症	
			例数	构成比(%)
Ro53	9	35.00	自发性腹膜炎	2 8.00
Gp210	7	28.00	肝性脑病	3 12.00
Sp100	5	20.00	呼吸合并代碱	4 16.00
抗 ANA 抗体	8	32.00	钠和钾电解质紊乱	10 40.00
抗 M2 抗体	22	88.00	胆道、肺部感染	5 20.00

表明部分患者已经处于疾病中期、晚期^[2]。多数患者出现黄色瘤的体征,主要是疾病早期,患者机体内甘油三酯和胆固醇升高,而随着病情的发展,患者机体内低密度脂蛋白胆固醇水平上升,高密度脂蛋白胆固醇水平降低,可能出现黄色瘤^[3-4]。这些症状均有利于 PBC 的早期诊断。本研究中,PBC 患者的临床症状中食欲不振、乏力占首位。相关研究指出,约 80% 的 PBC 患者会出现食欲不振的症状,且乏力症状与病情的严重程度、睡眠障碍等并无显著关系,可能是中枢神经传递异常导致肾上腺激素释放紊乱而引发的症状^[5]。其发生机制仍处于研究当中,但是长期的食欲不振和乏力会严重降低患者的生活质量。PBC 患者通常会出现皮肤瘙痒、黄疸等临床症状,其中,皮肤瘙痒是其特异性症状,患者的足部和手部会有比较明显的瘙痒,而瘙痒的严重程度与疾病发展的相关性并不显著,部分患者随着病情的进展瘙痒症状会逐渐消失,该症状可能是胆汁淤积所滞留的胆盐刺激皮肤神经末梢而引发^[6]。有学者指出,内源性阿

片类药物的积聚可能与胆汁酸淤积时发生瘙痒之间有关联^[7]。

3.2 血清学检查 本研究中,患者的 AST、ALT、GGT、ALP 均超出正常范围,其中,GGT、ALP 升高幅度较显著。PBC 患者的血清 ALP 升高是该疾病突出的特征,通常超出参考值 2 ~ 3 倍^[8]。患者胆汁淤积时,肝细胞中的 ALP 会受到胆汁酸表面活性性的作用,而使其 ALP 从脂性膜上渗析出来,促使患者机体内 ALP 水平升高^[9]。血清 GGT 与 ALP 升高机制相似,但是其容易受药物、酒精等影响,其特异性较差,可作为判断 ALP 升高的辅助指标^[10]。PBC 患者的 AST、ALT 并不会显著升高,部分患者该两种酶可能仍处于正常范围内,如果患者该两种酶出现大幅增长,则可能是其他原因导致的。PBC 患者早期并无黄疸,而随着病情的进展,血清胆红素浓度会逐渐增大,医生可根据血清胆红素的含量来选择进行肝移植的时机或对患者的预后情况进行判断^[11]。如果患者无脓毒血症、胆总管结石、溶血等影响血清胆红素的症状,而患者血清胆红素水平显著大幅增长,则表明患者处于疾病晚期^[12]。相关研究指出,如果患者血清胆红素的浓度长时间 > 100 $\mu\text{mol/L}$,患者的生存期通常低于 2 年^[13]。本研究中,PBC 患者的 DBil、TBil 均大于参考值,其中 TBil 浓度显著升高,表明患者疾病分期处于中晚期。

3.3 免疫学检查 本研究中,PBC 患者的 IgG、IgM、IgA 均超出参考值,其中 IgM 升高幅度较显著。在 PBC 疾病早期,患者通常表现为补体水平正常,IgG、IgA 处于正常范围内或轻度上升,如果患者出现慢性胆汁淤积合并 IgM 水平显著上升,表明患者疾病为 PBC^[14]。

3.4 并发症 PBC 患者通常会出现多种并发症,如自发性腹膜炎、肝性脑病、酸碱失衡、电解质紊乱、胆道感染、肺部感染等。本研究中,20.00% 的患者发生胆道、肺部感染,40.00% 的患者出现钠和钾电解质紊乱,16.00% 的患者出现呼吸性碱中毒(呼碱)合并代谢性碱中毒(代碱),12.00% 的患者出现肝性脑病,8.00% 的患者出现自发性腹膜炎。PBC 患者的胆汁淤积与并发症的发生有紧密联系。该病患者的免疫系统功能障碍,抵抗能力差,通常会出现恶心、呕吐、发热、腹泻等症状,腹水不断增多,患者腹部受压、受刺激的情况加重^[15]。患者还会出现革兰阴性杆菌败血症、自发性腹膜炎、肠道感染、胆道感染、结核性腹膜炎、肺炎、支气管炎等^[16]。PBC 患者可能由于通气过度而出现呼碱,如果进行利尿治疗,则会导致机体

- pneumoniae infections among Chinese children hospitalized with acute respiratory infections[J]. Ital J Pediatr, 2013, 39:34.
- [2] Biondi E, McCulloh R, Alverson B, et al. Treatment of mycoplasma pneumoniae: a systematic review[J]. Pediatrics, 2014, 133(6):1081-1090.
- [3] Meyer Sauter PM, Bleisch B, Voit A, et al. Survey of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in children with community-acquired pneumonia in Switzerland[J]. Swiss Med Wkly, 2014, 144:w14041.
- [4] 阮和球, 符生苗, 庞海云, 等. 肺炎支原体肺炎患儿体内微量元素含量的分析[J]. 中国热带医学, 2010, 10(9):1105.
- [5] Mehta AJ, Yeligar SM, Elon L, et al. Alcoholism causes alveolar macrophage zinc deficiency and immune dysfunction[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6):716-723.
- [6] Kollef MH, Chastre J, Fagon JY, et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa[J]. Crit Care Med, 2014, 42(10):2178-2187.
- [7] Walker CL, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea[J]. Lancet, 2013, 381(9875):1405-1416.
- [8] Rudan I, O'Brien KL, Nair H, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries[J]. J Glob Health, 2013, 3(1):010401.
- [9] Hegde S, Hegde S, Spersger J, et al. In vitro and in vivo cell invasion and systemic spreading of Mycoplasma agalactiae in the sheep infection model[J]. Int J Med Microbiol, 2014, 304(8):1024-1031.
- [10] Fernald GW, Collier AM, Clyde WA Jr. Respiratory infections due to Mycoplasma pneumoniae in infants and children[J]. Pediatrics, 1975, 55(3):327-335.
- [11] Sun H, Chen Z, Yan Y, et al. Epidemiology and clinical profiles of Mycoplasma pneumoniae infection in hospitalized infants younger than one year[J]. Respir Med, 2015, 109(6):751-757.
- [12] Yin Y, Li Q, Sun B, et al. Pilot Study of the Association of Anemia with the Levels of Zinc, Copper, Iron, Calcium, and Magnesium of Children Aged 6 Months to 3 Years in Beijing, China[J]. Biol Trace Elem Res, 2015, 168(1):15-20.
- [13] 李胜立. 小儿反复呼吸道感染与微量元素缺乏间的相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(6):1140, 1142.
- [14] Sharma SK, Roumanes D, Almudevar A, et al. CD4⁺T-cell responses among adults and young children in response to Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae vaccine candidate protein antigens[J]. Vaccine, 2013, 31(30):3090-3097.
- [15] 秦道刚, 杨莉, 孟卫东, 等. 儿童肺炎与微量元素水平的关系[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(9):1238, 1240.

收稿日期:2015-12-01 修回日期:2015-12-22 编辑:周永彬

(上接第 516 页)

内钠和钾电解质紊乱, 引发呼碱合并代碱。肝脏损伤并发上消化道出血是诱发肝性脑病的主要原因, 诱发肝性脑病的因素还包括手术、镇静剂、催眠、低血糖、感染、缺氧、钠和钾电解质紊乱、酸碱平衡失调、含氮物质食用过多等, 该并发症是导致 PBC 患者死亡的主要原因^[17]。

综上所述, 血清 GGT、ALP 显著升高、AMA 阳性有利于 PBC 疾病的诊断。患者可有多种并发症, 以钠和钾电解质紊乱发生率最高, 其次为胆道、肺部感染。

参考文献

- [1] 师天燕. 原发性胆汁性肝硬化患者的临床特点及 Th17 细胞在发病中作用的研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2013.
- [2] 马洪第. Toll 样受体和趋化因子受体在原发性胆汁性肝硬化中致病机制的研究[D]. 合肥:中国科学技术大学, 2013.
- [3] 刘红虹. 原发性胆汁性肝硬化的免疫发病机制和人脐带间质干细胞治疗的安全性及有效性的研究[D]. 北京:中国人民解放军军医进修学院, 2013.
- [4] 泽塔多吉, 吕洪敏, 向慧玲, 等. 肝硬化期原发性胆汁性肝硬化患者的临床特点及预后分析[J]. 山东医药, 2011, 51(45):57.
- [5] 邱春婷, 王艳荣, 卢建华, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者临床与病理学特征分析[J]. 山东医药, 2014, 54(36):56-59.
- [6] 杨将领, 张美珠, 张斌. 74 例原发性胆汁性肝硬化患者中医证型及临床特征分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 15(4):209.
- [7] 周晓琳, 覃慧敏, 谢迎春, 等. 早期原发性胆汁性肝硬化临床特征分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(17):2023-2024, 2027.
- [8] 孙颖, 滕光菊, 常彬霞, 等. 不同组织学分期原发性胆汁性肝硬化患者临床特征分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(5):442.
- [9] 许帅. 原发性胆汁性肝硬化患者的临床与病理学特征研究[J]. 中国医药指南, 2015, 13(19):140-141.
- [10] 刘然, 陆伦根. 抗线粒体抗体对原发性胆汁性肝硬化诊断价值研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(2):218-221.
- [11] 陈颖. 原发性胆汁性肝硬化患者 Th17 细胞及 IL-17 表达的初步研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2010.
- [12] 杨柳. 雌激素受体基因多态性与原发性胆汁性肝硬化的相关性研究[D]. 吉林:吉林大学, 2010.
- [13] 王莉. 原发性胆汁性肝硬化患者外周血中滤泡辅助性 T 细胞及 B 细胞亚群的检测及其临床意义[D]. 吉林:吉林大学, 2015.
- [14] 胡朝军. 原发性胆汁性肝硬化血清标志物的筛选及 ASCA 在 PBC 中的临床意义[D]. 北京:中国协和医学院, 2010.
- [15] 刘颖. 董振华教授治疗原发性胆汁性肝硬化经验总结[D]. 北京:北京中医药大学, 2012.
- [16] 王玉倩, 肖丽, 陈明, 等. 36 例原发性胆汁性肝硬化的临床特征分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(7):617-620.
- [17] 黄颖秋. 原发性胆汁性肝硬化发病机制的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 4(29):2761-2770.

收稿日期:2015-12-14 修回日期:2016-01-04 编辑:周永彬