

# 自身免疫性胆管炎合并隐匿性乙型肝炎1例

曾经章, 杨京, 张权, 李伟

## ■背景资料

我国不明原因慢性肝炎较常见, AIC目前在临床上较为少见, 其临床表现, 病理改变, 治疗往往与AIH, PBC有重叠的因素, 其诊断归属目前尚无定论。隐匿性HBV感染在我国目前报道较多, 但上述两病合并病例少见, 在治疗上存在相互矛盾因素。

曾经章, 杨京, 张权, 李伟, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

作者贡献分布: 曾经章负责论文撰写; 杨京校审; 张权与李伟收集整理资料。

通讯作者: 杨京, 教授, 550004, 贵州省贵阳市, 贵阳医学院附属医院感染科. yangjing-107@126.com  
电话: 0851-6773914

收稿日期: 2011-05-25 修回日期: 2011-07-08

接受日期: 2011-07-15 在线出版日期: 2011-08-08

## Concomitant autoimmune cholangitis and occult hepatitis B virus infection: a case report

Jing-Zhang Zeng, Jing Yang, Quan Zhang, Wei Li

Jing-Zhang Zeng, Jing Yang, Quan Zhang, Wei Li, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Professor Jing Yang, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. yangjing-107@126.com

Received: 2011-05-25 Revised: 2011-07-08

Accepted: 2011-07-15 Published online: 2011-08-08

## Abstract

Autoimmune cholangitis is rarely seen clinically, and concomitant autoimmune cholangitis and occult hepatitis B is particularly rare. As there are conflicts in the treatment of the two diseases, a comprehensive treatment is required to achieve better results.

**Key Words:** Autoimmune cholangitis; Occult hepatitis B; Comprehensive treatment

Zeng JZ, Yang J, Zhang Q, Li W. Concomitant autoimmune cholangitis and occult hepatitis B virus infection: a case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(22): 2408-2410

## 摘要

自身免疫性胆管炎临床上少见, 合并隐匿性乙型肝炎更为罕见, 由于本例患者合并上述两种疾病, 治疗上存在矛盾因素, 通过综合治疗后取得较好疗效。

**关键词:** 自身免疫性胆管炎; 隐匿性乙型肝炎; 综合治疗

## ■同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

曾经章, 杨京, 张权, 李伟. 自身免疫性胆管炎合并隐匿性乙型肝炎1例. 世界华人消化杂志 2011; 19(22): 2408-2410  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2408.asp>

## 0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)为成人由于肝内胆管异常造成慢性瘀胆的常见疾病。一般认为PBC是一种自身免疫介导的非化脓性破坏性肝内胆管炎, 95%的PBC患者抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性, 其对PBC的诊断尤其是AMA-M2型特异性达98%。但近来发现有10% PBC患者AMA阴性, 其瘀胆的生化指标和肝穿病理与AMA阳性的PBC患者相似, 但抗核抗体或抗平滑肌抗体阳性率高, 被称为自身免疫性胆管炎(autoimmune cholangitis, AIC)<sup>[1]</sup>。该病是否为独立的疾病或是PBC或自身免疫性肝炎的亚型目前意见不一; 我国属于HBV高感染国家, 隐匿性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染, 目前越来越受到重视, 临床上表现为血清HBsAg阴性, 而血清或肝组织中HBV DNA阳性和(或)肝组织HBsAg和(或)HBcAg阳性<sup>[2]</sup>。临床上上述2种疾病合并病例少见, 现将近期我院收治的患者1例报道如下。

## 1 病例报告

女, 41岁, 因“全身皮肤及巩膜黄染伴乏力纳差18 mo”于2010-05-13入院。患者1年前无明显诱因自觉全身皮肤及巩膜黄染, 伴乏力, 纳差, 有陶土色大便。无腹痛, 腹泻, 发热, 畏寒, 咳嗽, 咳痰等症状。曾求诊于贵阳医学院附属医院肝胆外科, 经辅查后疑诊为“原发性硬化性胆管炎”, 经“复方甘草甜素”“肝利欣”治疗, 黄疸消退不明显后出院。出院后黄疸症状仍持续, 且有加重趋势, 先后2次就诊于“毕节地区医院”, 曾用“强的松”20 mg口服, 并逐渐减量治疗, 疗程共2 mo, 自述疗效不佳。为明确诊断及进一步治疗, 再次转诊于贵阳医学院附属医院。门诊上腹B超示: (1)肝内光点改变, 请结合临床考虑; (2)胆囊炎; (3)脾大; (4)胰腺超声未见

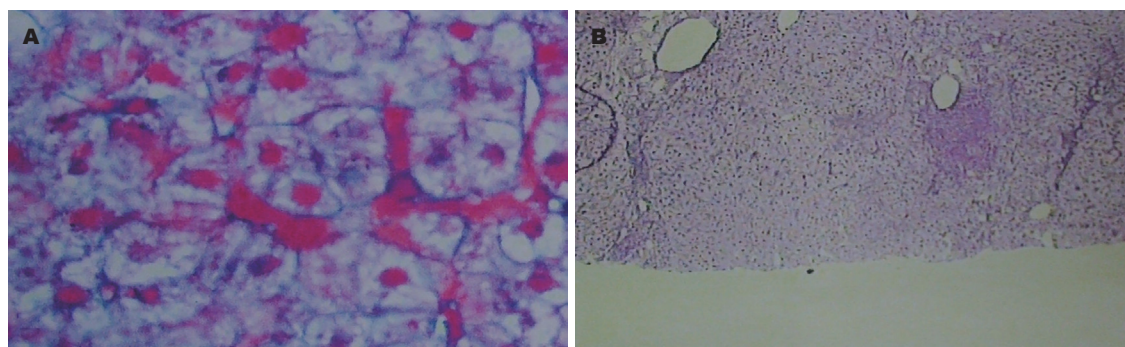


图1 患者肝脏病理图. A: Masson染色; B: 浸银染色.

# ■相关报道

Czaja等认为, 具备以下条件即可诊断: ANA和(或)抗平滑肌抗体阳性, 或高丙球蛋白血症; 间接免疫荧光法AMA阴性; 淤胆的临床表现和(或)肝病理学改变; 排除其他原因的肝损伤.

异常. 门诊以“黄疸原因: 肝内胆汁淤积”收入感染科. 患者无“不明原因黄疸”家属史. 4年前曾于“毕节地区医院”行“宫外孕”手术(具体不详). 入院后查体: 生命特征平稳, 一般情况尚可, 发育正常, 营养中等, 自动体位, 慢性病容, 全身皮肤黏膜明显黄染, 无皮疹, 未见肝掌及蜘蛛痣, 全身浅表淋巴结未扪及. 头颅五官无畸形, 鼻腔外耳道无异常分泌物. 颜面无浮肿, 巩膜明显黄染, 双肺叩诊清音, 双肺呼吸音清晰, 未闻及干湿性啰音. 心前区无异常隆起, 各瓣膜区未触及异常震颤, 叩诊心界不大, 心率75次/min, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音. 腹丰满, 脐下可见一长约5 cm的横行手术瘢痕, 愈合好, 腹软, 脐周轻压痛, 无肌卫及反跳痛, 莫非氏征阴性, 肝脾未扪及, 肝脾区无叩击痛, 肾区无叩击痛, 肠鸣音5次/min, 肛门外生殖器未查. 上腹部MRI显示: (1)胆囊炎可能; (2)脾大. 多肿瘤标志物阴性, 铁蛋白221.36  $\mu\text{g/L}$ . 血常规: WBC 3.70 g/L, N 66.1%, HGB 112 g/L, PLT 145 g/L; 血生化: ALT 235.08 U/L, AST 222.57 U/L, TBIL 163.02  $\mu\text{mol/L}$ , DBIL 105.81  $\mu\text{mol/L}$ , IBIL 57.21  $\mu\text{mol/L}$ , ALB 44.61 g/L, GGT 1 294.86 U/L, ALP 829.51 U/L, CHE 6 889.7 U/L; 凝血功能示: PT-% 145%, APTT 11.2 s; 小便常规: 尿胆原1+, 胆红素1+; 大便常规正常; 抗核抗体(antinuclear antibody, ANA): 滴度1:100(+), 核型: 颗粒(+); AMA(-); IgM: 2 000 mg/L, IgG: 13 269 mg/L, IgA: 2 451 mg/L, C3 1 466 mg/L, CH50 116 kU/L; ENA多肽抗体谱(Nnpn/Sm、Sm、SS-A、Ro-52、SS-B; Scl-70、PCNA、dsDNA、AMA-M2等)均为阴性、抗中性粒细胞胞质抗体, RF均阴性. 乙型肝炎两对半: (-); 抗HAV(-), 抗HCV(-), 抗HEV(-); Fibroscan: 8.7 kPa. 并于2010-05-24行肝穿刺病理活检术, 术后病理诊断: 汇管区扩大, 淋巴细胞、浆细胞及少量中性粒细胞及滤泡形成, 明

显界面炎, BN(P-P, P-V), 桥接纤维形成, 小叶内肝细胞水肿, 部分呈羽毛状, Mallory小体形成, 嗜酸性小体较多见(图1). 免疫组织化学结果: HBsAg(-), HBcAg(+). 符合自身免疫性肝炎(G4/S3)并乙型肝炎病毒感染. 后查HBV DNA $<10^3$  拷贝/mL, 临床诊断: (1)AIC; (2)隐匿性乙型肝炎. 予异甘草酸镁, 熊去氧胆酸, 腺苷蛋氨酸, 舒肝宁等保肝, 退黄对症支持治疗, 并予拉米夫定抗HBV治疗基础上, 予口服泼尼松30 mg/d, 硫唑嘌呤50 mg/d抗免疫治疗, 1 wk后泼尼松减量至25 mg/d, 硫唑嘌呤续用50 mg/d, 同时复查肝功能: ALT 224.2 U/L, AST 210.5 U/L, TBIL 104.3  $\mu\text{mol/L}$ , DBIL 50.3  $\mu\text{mol/L}$ , IBIL 54  $\mu\text{mol/L}$ , ALB 41.2 g/L, GGT 1 119 U/L, ALP 692.6 U/L. 患者症状好转, 黄疸较前减轻. 患者病情好转, 尚需进一步治疗, 但因经济原因出院, 院外口服上述药物治疗并渐减量. 2 mo后随访患者肝功能: ALT 80.12 U/L, AST 56.0 U/L, TBIL 61.1  $\mu\text{mol/L}$ , DBIL 31.0  $\mu\text{mol/L}$ , IBIL 30.1  $\mu\text{mol/L}$ , GGT 605.2 U/L, ALP 283.3 U/L.

## 2 讨论

AIC最早由Brunner等<sup>[3]</sup>于1987年报道, 其特征为: AMA阴性, ANA和(或)SMA阳性, 病理组织学有胆管损伤证据. 关于目前AIC诊断的归属, 主要有以下3方向: (1)AIC是PBC的一个亚型; (2)AIC为AIH与PBC的重叠表现; (3)AIC是一个独立的疾病<sup>[4]</sup>. 目前AIC的诊断尚缺乏统一的标准, Czaja等<sup>[1]</sup>认为, 具备以下条件即可诊断: ANA和(或)抗平滑肌抗体阳性, 或高丙球蛋白血症; 间接免疫荧光法AMA阴性; 淤胆的临床表现和(或)肝病理学改变; 排除其他原因的肝损伤. 就现有的文献资料可归纳为以下几点: (1)女性为主; (2)ALT大于正常2-5倍, ALP大于1-2倍; (3)血清免疫球蛋白IgM、IgG均升高; (4)AMA(-)、抗

### ■同行评价

本文报道的自身免疫性胆管炎合并隐匿性乙型肝炎病例确实少见, 有一定借鉴意义和临床实用价值.

-M2(-)、ANA(+)或抗平滑肌抗体(+); (5)血清抗-碳酸酐酶抗体阳性; (6)病理学检查, 轻度肝实质炎症, 胆管缺失或损伤伴有汇管区的炎症和坏死; (7)肝外表现: 合并干燥综合征、红斑狼疮、溃疡性结肠炎等.

贵阳医学院附属医院收治的该病例病史长达18 mo, 起病主要症状为黄疸, 高胆红素血症, 淤胆临床表现明显, 实验室检查ALT>5ULN, ALP>5ULN, GGT 1 294.86 U/L(>10ULN), AMA阴性, ANA阳性, 病理改变呈汇管区及肝细胞明显炎症, 虽符合AIH表现, 但结合其临床表现及实验室检查, 综合考虑诊断为AIC. 在其病理行免疫组织化学结果: HBsAg(-), HBcAg(+). 我国为HBV高感染国家, 该患者虽外周血清HBVM阴性, 但其肝组织中HBcAg阳性, 考虑合并隐匿性HBV感染. 因此, 该患者肝组织病理炎症性损害与上述2种因素有关. 隐匿性HBV感染是病毒与机体相互作用的结果, 可能与以下机制有关: (1)HBVS基因的突变; (2)HBV整合; (3)PBMCs感染HBV; (4)HBV的免疫复合物; (5)机体的免疫状态; (6)HBV与HCV的相互影响; (7)检查方法的灵敏度和特异度<sup>[5]</sup>. 患者在院外曾予口服激素治疗, 疗效不佳, 但此次入贵阳医学院附属医院仍同样予激素治疗却取得满意疗效, 考虑因患者合并了隐匿性HBV感染有关, 因单用口服激素治疗可能导致HBV DNA活动性复制, 导致肝细胞炎症加重. 故该患者需综合治疗, 首先对于其AIC考虑予熊去氧胆酸, 该药可通过增加内源性胆汁排泄, 稳定细胞膜, 抑制免疫反应等治疗淤胆性疾病, 在改善淤胆有一定效果. 在PBC中有较好的疗效, 通过临床观察对治疗AIC效果与PBC相近<sup>[6]</sup>. 但对于病理活检肝实质损伤较明显的患者, 熊去氧胆酸结合免疫抑制剂效果更好<sup>[7]</sup>. 该患者肝病理提示肝细胞炎症明显, 故治

疗上选用了熊去氧胆酸结合免疫抑制剂, 取得了较好的疗效; 其次, 患者肝组织HBcAg(+), 考虑合并隐匿性HBV感染. 而治疗AIC考虑应用免疫抑制剂, 有使HBV出现活动性复制的风险, 故综合以上因素, 予联合拉米夫定口服, 抑制HBV的复制. 但由于患者HBV DNA为阴性, 如何检测拉米夫定疗效成为新问题.

AIC目前在临床上较为少见, 其临床表现, 病理改变, 治疗往往与AIH, PBC有重叠的因素, 其诊断归属目前尚无定论. 隐匿性HBV感染在我国目前报道较多, 我国不明原因慢性肝炎较常见, 应引起临床医生的足够重视, 上述两病合并病例报道少见, 在治疗上存在相互矛盾因素, 需综合考虑, 以期达到更好疗效.

### 3 参考文献

- 1 Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2000; 31: 1231-1238
- 2 王霞, 董芳, 李玮, 陈常云, 朱新宇, 王守义. 隐匿性乙型肝炎病毒感染者临床特点和肝组织病理学检查. *实用肝病杂志* 2008; 11: 157-158
- 3 Brunner G, Klinge O. [A chronic destructive non-suppurative cholangitis-like disease picture with antinuclear antibodies (immunocholangitis)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 1454-1458
- 4 潘丽恩, 马骥良. 自身免疫性胆管炎. *临床内科杂志* 2003; 20: 334-335
- 5 史宇晖, 庄辉. 隐匿性乙型肝炎研究现状. *传染病信息* 2005; 18: 97-99
- 6 Lacerda MA, Ludwig J, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 247-249
- 7 Li CP, Tong MJ, Hwang SJ, Luo JC, Co RL, Tsay SH, Chang FY, Lee SD. Autoimmune cholangitis with features of autoimmune hepatitis: successful treatment with immunosuppressive agents and ursodeoxycholic acid. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 95-98
- 8 马安林, 王泰龄. 自身免疫性胆管炎. *中华肝病杂志* 2004; 12: 703-704

编辑 李军亮 电编 何基才