

自身免疫性肝炎临床特征与诊断的研究现状

刘晓丽 姚云清*

重庆医科大学 重庆 400042

【摘要】：自身免疫性肝炎（AIH）是一种慢性肝脏炎症，常无特异性临床表现，而以血清谷丙/谷草转氨酶、免疫球蛋白G（IgG）、自身抗体的异常及肝组织学检查呈界面性肝炎为特征。由于其临床症状隐匿，且缺乏疾病特异性的生物标志物或组织学表现，所以AIH的诊断仍具有较大挑战。

【关键词】：自身免疫性肝炎；临床特征；诊断

自身免疫性肝炎是Waldenström于1950年发现，当时一位白人女性表现为黄疸、闭经、高γ球蛋白血症的一种慢性肝炎^[1]。后发现这种肝炎常伴随抗核抗体（ANA）阳性，一度被描述为狼疮型肝炎^[2]。直到1993年，AIH才被国际自身免疫性肝炎小组（International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG）首次命名并描述了诊断标准^[3]。接下来，本文将对AIH的临床表现、实验室检查、组织学检查及AIH的诊断评分系统进行综述，以期对AIH的诊断提供线索。

1 临床表现

1.1 性别与年龄

自身免疫性肝炎男女均可发病，以女性患者居多，但近年来，日本的一项研究通过调查日本各地的54家医院自2014年至2017年新诊断的AIH患者，发现男女比例为1:5.3，与2015年之前调查报告的男女比例（1:7.4）相比，男性AIH患者占比大大增加^[4]。AIH的发病年龄呈双峰分布，高峰在青春期前后和40-60岁之间。

1.2 临床症状

自身免疫性肝炎临床表现个体差异性大。约67%的患者以轻微的非特异性症状，如纳差、厌食、恶心、乏力、皮肤瘙痒、上腹胀痛、嗜睡等症状起病。约25%的患者可以无症状，仅在体检或偶然发现血清转氨酶或免疫球蛋白G升高，甚至有1/3的患者在发现时已经处于肝硬化阶段。亦有少部分患者以急性肝炎、甚至急性肝衰竭起病。

与其他肝炎相同，AIH也会出现典型的慢性肝病的症状和体征，如肝肿大、黄疸、肝掌、蜘蛛痣等。随着疾病进展至终末期，也会出现肝硬化失代偿期相关的症状和体征，常见的有腹水、食管胃底静脉曲张、门脉性胃病、脾大及由脾功能亢进引起的血细胞减少、肝性脑病等。不同于病毒性肝炎，AIH是由自身异常免疫介导，常合并存在其他器官损害或自身免疫系统性疾病，如自身免疫性甲状腺炎、炎症性肠病、干燥综合征、类风湿关节炎等。

2 实验室检查

2.1 血清生化检查

血清学检查是诊断自身免疫性肝炎的关键，超过95%的患者会出现一定的血清学改变^[5]。自身免疫性肝炎血清生化异常表现为血清转氨酶水平升高，但与自身免疫性肝炎肝内炎症活动非平行关系，不能反映肝脏炎症活动情况^[6]。这种血清学改变也会出现于可导致肝细胞损伤的其他任何类型的肝炎中，故不能辅助疾病鉴别诊断。

2.2 免疫学检查

2.2.1 血清免疫球蛋白G

血清免疫球蛋白G升高是AIH的特征性表现，但缺乏特异性，其升高的水平与肝内炎症活动相关，可用于AIH的诊断和检测治疗应答^[6]。但IgG水平正常的AIH患者也有存在，最近Hart等人的一项多中心研究中报道高达10%的病例不伴IgG升高，而不影响疾病的临床特征和组织学学活动，在结果上也没有任何差异^[7]。这种情况多出现于急性AIH患者中^[8, 9]。

IgG4是免疫球蛋白G的一种亚型，有部分研究认为该亚型与自身免疫性肝炎发病相关，并提出了一种新型自身免疫性肝炎，名为IgG4相关自身免疫性肝炎，他们还在IgG4相关自身免疫性肝炎中检测到表达IgG4的浆细胞的积累^[10, 11]。最近，有研究将IgG4相关自身免疫性肝炎与传统AIH进行了表型对比，发现IgG4相关自身免疫性肝炎的肝脏炎症程度和肝脏纤维化程度更严重，但该型对类固醇激素治疗的反应更好^[12]。

2.2.2 自身抗体

自身抗体是所有发表的IAIHG的诊断评分的关键组成部分，包括抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗肝肾微粒体抗体(LKM)、抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(SLA/LP)。但非疾病所特异性的或直接参与致病机制。大多数自身免疫

性肝炎患者会出现自身抗体阳性,但有高达20%的自身免疫性肝炎患者,尤其是急性发作的患者,自身抗体在诊断时呈阴性^[13],这可能会延误诊断和治疗。

3 组织学检查

肝活检可以作为一个独立的因素来区分 AIH 和其他肝病^[14]。AIH 肝活检典型病变包括淋巴-浆细胞浸润、“玫瑰花环”样改变(多个水样变性的肝细胞形成假腺样结构,中央有时可见扩张的毛细胆管,形似玫瑰花环)、穿入现象(指淋巴细胞进入肝细胞胞浆的组织学表现)。由于炎症区和正常肝实质之间存在鲜明对比,因此也常被描述为界面性肝炎。有研究表示,与界面性肝炎和淋巴-浆细胞浸润的典型特征相比,“玫瑰花环”样改变是更好的 AIH 组织学预测因子^[15]。

但急性重症 AIH 的组织学特征与典型 AIH 不同,急性重症 AIH 组织学改变主要是发生于小叶中央区坏死性炎症^[16]。

4 AIH 的诊断

自身免疫性肝炎缺乏特异性标志物和典型临床表现使得 AIH 的诊断需综合考虑各临床指标。1993 年,国际自身免疫性肝炎小组报告了 AIH 的诊断和诊断积分系统^[9]。随后,在 1999 年进行了修订(表 1)^[17],并在 2008 年进行了简化(表 2)^[18]。

简化评分系统对评估指标进行了精简,将 AIH 的主要特征性指标纳入评分,更简便易行。另简化评分系统的特异性(90% VS 73%)和准确性(92% VS 82%)均优于 1999 年修订后的系统^[19]。因此,简化评分系统更符合临床运用。但有高达 30% 的急性发作 AIH 由于缺乏其主要特征,如不伴 IgG 水平升高和自身抗体阳性,从而使其诊断变得困难^[8]。此外,有研究表示,简化评分系统不能区分 AIH 和原发性胆管炎^[20]。因此简化评分系统更适用于诊断典型 AIH,在简化评分系统中评分较低的非典型 AIH 病例可再行改进评分系统评分,包括自身抗体阴性的肝炎病例和 IgG 正常的肝炎病例^[21]。

表 1 1999 年修订后的 AIH 诊断积分系统^[17]

指标	计分	指标	计分
女性	2 分	药物史	
ALP 与 ALT (或 AST) 的比值		阳性	-4 分
<1.5	2 分	阴性	1 分
1.5-3.0	0 分	肝组织学检查	
>3.0	-2 分	界面性肝炎	3 分
IgG 与正常值的比值		淋巴-浆细胞浸润	1 分

>2.0	3 分	玫瑰花环样改变	1 分
1.5-2.0	2 分	无上述典型改变	-5 分
1.0-1.5	1 分	胆管改变	-3 分
<1.0	0 分	平均乙醇摄入量 (g/d)	
ANA、ASMA 或 LKM 滴度		<25	2 分
>1:80	3 分	>60	-2 分
1:80	2 分	其他免疫性疾病	2 分
1:40	1 分	其他特异性抗体 (SLA/LP、LC-1 等)	2 分
<1:40	0 分	HLA-DR3 或 DR4	1 分
AMA (抗线粒体抗体) 阳性	-4 分	其他改变	-3 分
肝炎病毒标志物		对治疗的反应	
阳性	-3 分	完全	2 分
阴性	+3 分	复发	3 分

表 2 自身免疫性肝炎简化评分系统^[18]

指标	标准	分值
ANA 或 ASMA	≥1:40	1 分
ANA 或 ASMA	≥1:80	2 分
LKM	≥1:40	2 分
SLA/LP	阳性	2 分
IgG	大于正常值上限	1 分
	>1.10 倍正常值上限	2 分
肝组织学	符合 AIH	1 分
	典型 AIH 表现	2 分
排除病毒性肝炎	是	2 分

5 总结与展望

自身免疫性肝炎好发于女性,以血清谷丙/谷草转氨酶、自身免疫性抗体、IgG 异常为特征,可急性起病,也可慢性、隐匿起病。急性起病者,其临床特征与慢性起病者不同,往往缺乏其主要特征,导致临床诊断困难。而多数 AIH 对治疗敏感,早期治疗是改善 AIH 预后的关键^[22]。及时积极治疗者,长期预后可达 90%^[23]。但 AIH 缺乏特异性症状及检验指标,目前的诊断主要依据于 AIH 诊断积分系统,其中简化积分系统对经典 AIH 诊断的准确性及特异性均较好,且方便易实施,广泛用于临床。但对于急性发作者,由于其常缺乏 AIH 特征性表现,而易漏诊。因此,急性发作者的诊断仍面临着重大挑战,有待进一步阐述。

参考文献:

- [1] Waldenstrom J. Blutproteine und Nahrungseiweiss[J].Deutsche Zeitschrift fur Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 1950,15.
- [2] COWLING D C, MACKAY I R, TAFT L I. Lupoid hepatitis[J].Lancet, 1956,271(6957):1323-1326.
- [3] Johnson P J, McFarlane I G. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group[J].Hepatology, 1993,18(4):998-1005.
- [4] Takahashi A, Ohira H, Abe K, et al. Increasing incidence of acute autoimmune hepatitis: a nationwide survey in Japan[J].Sci Rep, 2020,10(1):14250.
- [5] Terziroli B B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Serology in autoimmune hepatitis: A clinical-practice approach[J].Eur J Intern Med, 2018,48:35-43.
- [6] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J].中华肝脏病杂志, 2016,24(1).
- [7] Hartl J, Miquel R, Zachou K, et al. Features and outcome of AIH patients without elevation of IgG[J].JHEP Rep, 2020,2(3):100094.
- [8] Muratori P, Granito A, Lenzi M, et al. Limitation of the simplified scoring system for the diagnosis of autoimmune Hepatitis with acute onset[J].Liver Int, 2021,41(3):529-534.
- [9] Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey[J]. J Gastroenterol, 2018,53(9):1079-1088.
- [10] Aydemir Y, Akcoren Z, Demir H, et al. Clinical and histopathological features of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis in children[J].J Gastroenterol Hepatol, 2019,34(4):742-746.
- [11] Canivet C M, Anty R, Patouraux S, et al. Immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis may be found in Western countries[J]. Dig Liver Dis, 2016,48(3):302-308.
- [12] Arase Y, Matsumoto K, Anzai K, et al. Clinicopathological Features of Autoimmune Hepatitis with IgG4-Positive Plasma Cell Infiltration[J]. Dig Dis, 2021,39(3):225-233.
- [13] Nguyen C H, Harada K, Ouchi H, et al. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients[J].J Clin Pathol, 2017,70(11):961-969.
- [14] Gatselis N K, Zachou K, Koukoulis G K, et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics[J].World J Gastroenterol, 2015,21(1):60-83.
- [15] de Boer Y S, van Nieuwkerk C M, Witte B I, et al. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis[J].Histopathology, 2015,66(3):351-362.
- [16] Stravitz R T, Lefkowitz J H, Fontana R J, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria[J].Hepatology, 2011,53(2):517-526.
- [17] Alvarez F, Berg P A, Bianchi F B, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis[J].J Hepatol, 1999,31(5):929-938.
- [18] Hennes E M, Zeniya M, Czaja A J, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J].Hepatology, 2008,48(1):169-176.
- [19] Czaja A J. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis[J].Hepatology, 2008,48(5):1540-1548.
- [20] Hiejima E, Komatsu H, Sogo T, et al. Utility of simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children[J].J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011,52(4):470-473.
- [21] Mack C L, Adams D, Assis D N, 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.
- [22] Linzay C D, Sharma B, Pandit S. Autoimmune Hepatitis[J].2021.
- [23] Roberts S K, Kemp W. Salvage Therapies for Autoimmune Hepatitis: A Critical Review[J].Semin Liver Dis, 2017,37(4):343-362.

作者简介: 刘晓丽, 女, 汉族, 在读研究生, 重庆医科大学, 感染内科, 重庆市, 400042。

通讯作者简介: 姚云清, 男, 汉族, 硕士生导师, 重庆医科大学, 感染内科, 重庆市, 400042。