

- [2] 邵志敏.乳腺癌肺转移:机制研究和临床转化[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2011,5(4):392
- [3] Chaffer C L, Weinberg R A. A perspective on cancer cell metastasis [J]. Science, 2011, 331(624): 1559
- [4] Buolamwini J K. Novel anticancer drug discovery[J]. Curr Opin Chem Biol, 1999, 3: 500
- [5] 罗贝贝,陈佩杰.运动免疫学研究的现状与展望[J].生理科学进展,2014,45(4):271
- [6] Zhang P, Yokota H. Knee loading stimulates healing of mouse bone wounds in a femur neck[J]. Bone, 2011, 49(4): 867
- [7] Zhang P, Tanaka S M, Jiang H, et al. Diaphyseal bone formation in murine tibiae in response to knee loading [J]. J Appl Physiol, 2006, 100(5): 1452
- [8] Liu D Q, Li X L, Li J, et al. Knee loading protects against osteonecrosis of the femoral head by enhancing vessel remodeling and bone healing[J]. Bone, 2015, 81(4): 620
- [9] Zhang P, Turner C H, Yokota H. Joint loading -driven bone formation and signaling pathways predicted from genome -wide expression profiles[J]. Bone, 2009, 44(5): 989
- [10] Zhang P, Sun Q W, Turner C H, et al. Knee loading accelerates bone healing in mice[J]. J Bone Mineral Res, 2007, 22(12): 1979
- [11] Fan L, Strasser-Weippl K, Li J J, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279
- [12] Jiang P D, Zhao Y L, Deng X Q, et al. Antitumor and antimetastatic activities of chloroquine diphosphate in a murine model of breast cancer[J]. Bio Pharm, 2010, 64(9): 609
- [13] Pan K F, Liu W G. Mutations in components of the Wnt signaling pathway in gastric cancer[J]. World Gastroenterol, 2008, 14(10): 1570
- [14] Fernandes I, Faria A, Azevedo J, et al. Influence of anthocyanins, derivative pigments and other catechol and pyrogallol -type phenolics on breast cancer cell proliferation[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(6): 3785
- [15] 冯仙明,庞燕,梁锦辉.宫颈病变组织中P53、Ki-67、CD34的表达及临床意义[J].肿瘤药,2015,10(6):449
- [16] Jacquemier J, Valtola R. Prognosis of breast carcinoma lymph angiogenesis evaluated by immunohistochemical investigation of vascular-endothelial-growth-factor receptor 3[J]. Int J Cancer, 2000, 89(1): 69
- [17] Gulubova M, Vlaykova T. Prognostic significance of mast cell number and microvascular density for the survival of patients with primary colorectal cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(7): 1265

(2016-06-27 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)01-0009-02

个例报道

## 难治性原发性胆汁性胆管炎-自身免疫性肝炎重叠综合征 1 例

刘天宇,曹海龙,王邦茂

(天津医科大学总医院消化科,天津 300052)

**关键词** 原发性胆汁性胆管炎;自身免疫性肝炎;重叠综合征;茵栀黄

**中图分类号** R575

**文献标志码** B

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)-自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)重叠综合征是指患者在同一时间段或病程中具备PBC和AIH的特征,发病机制尚未明确,尚无具体的治疗标准。现将天津医科大学总医院消化内科收治的1例难治性PBC-AIH患者报道如下。

### 1 病例

患者,女,65岁,1年前无明显诱因出现皮肤巩膜黄染,伴瘙痒,无腹痛、腹胀、发热及皮疹等,在我院行肝穿刺活组织检查示:肝细胞多灶性水变性

胞浆淤胆,点状及小灶性肝细胞坏死,界板炎及汇管区炎,可见毛细胆栓(图1),经过评分诊断为原发性胆汁性胆管炎-自身免疫性肝炎重叠综合征。先后入院3次,给予熊去氧胆酸(250 mg,每日3次)联合激素(1 mg/kg)治疗,疗效欠佳,此次因巩膜黄染加重于2015年7月第4次入院。查体:全身皮肤黄染,巩膜黄染,肝肋下2指。血常规检查:WBC:  $8.64 \times 10^9/L$ , Hb: 124 g/L, PLT:  $125 \times 10^9/L$ ; 肝功能: ALT: 54 U/L, AST: 46 U/L, ALKP: 350 U/L, GGT: 392 U/L, TBIL: 129.5  $\mu\text{mol/L}$ ; DBTL: 111.5  $\mu\text{mol/L}$ 。免疫检查: IgG: 18 800.0 mg/L (7 510~1 5600 mg/L); IgM: 2 500 mg/L (460~3 040 mg/L, 首次住院: 3 270 mg/L)。自身抗体检测: 抗核抗体(ANA): 阳性 1:100, 胞浆颗粒型; M2型抗线粒体抗体(AMA-M2): 阴性(既

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81570478)

作者简介 刘天宇(1990-),男,硕士在读,研究方向:肠道疾病的防治;通信作者:王邦茂, E-mail: gi.tmu@yeah.net。

往 3 次住院检查分别为阳性、阳性、弱阳性)。胃镜检查结果显示:食管静脉曲张(重度,红色征),门脉高压性胃病。上腹增强 CT 示:肝硬化,脾大,腹水,胆总管壁增厚。根据相关评分标准,符合 PBC-AIH 重叠综合征。

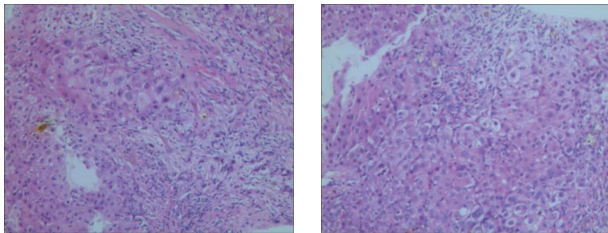


图 1 肝脏穿刺活组织检查结果

治疗经过:住院后给予保肝、利胆、退黄及支持等治疗,并行食管静脉曲张套扎术预防出血。继续给予熊去氧胆酸联合泼尼松(1 mg/kg),同时加用碳酸钙和骨化三醇防止骨质疏松,治疗 1 周后复查肝功能无明显改善。由于该患者在第 3 次住院期间应用硫唑嘌呤后出现全血细胞减少,TBIL 大幅度升高(149.1  $\mu\text{mol/L}$ ),因此未再继续使用。患者暂无条件使用其他免疫抑制剂、生物制剂及肝移植,后加用茵栀黄(10 mL,每天 3 次),肝功能各项指标趋向好转,ALT:33 U/L,AST:29 U/L,TBIL:85.5  $\mu\text{mol/L}$ ;DBTL:76.3  $\mu\text{mol/L}$ ,出院继续治疗,复查 TBIL 继续下降(最低为 46.4  $\mu\text{mol/L}$ ),随访 1 年,未见病情波动。

## 2 讨论

PBC 是一种免疫介导的慢性胆汁淤积性肝病,以进行性非化脓性胆小管破坏为主要组织学特征<sup>[1]</sup>。AIH 是一种免疫介导的肝实质损害,临床上以转氨酶和 IgG 升高,血清自身抗体阳性及界面性肝炎为主要特征<sup>[2]</sup>。根据 PBC-AIH 重叠综合征诊断标准(巴黎标准),即 AIH 和 PBC 3 项诊断标准中的 2 项同时或者相继出现,即可作出诊断<sup>[3]</sup>。AIH 诊断标准包括:(1)血清 ALT $\geq 5$  倍正常值上限;(2)血清 IgG $\geq 2$  倍正常值上限或血清 SMA 阳性;(3)肝脏组织学提示中重度界面性肝炎。PBC 诊断标准包括:(1)血清 ALP $\geq 2$  倍正常值上限或血清 GGT $\geq 5$  倍正常值上限;(2)血清 AMA 阳性;(3)肝脏组织学表现为非化脓性破坏性胆管炎。然而,包括我国患者在内的一部分患者难以满足此标准,相关研究组对国际自身免疫性肝炎小组(IAHG)建立的积分系统进行再修订:对于确诊 PBC 的患者,凡是按照 AIH 治疗前积分超过 15 分或治疗后超过 17 分者可确诊 AIH 重叠;凡

是治疗前积分达到 10~15 分者或治疗后达到 12~17 分者,定义为可能存在 AIH 重叠<sup>[4]</sup>。此患者经评估治疗前评分为 12 分,治疗后评分为 19 分,可确诊为 PBC-AIH 重叠综合征。

对于 PBC-AIH 重叠综合征患者,目前尚无标准治疗方案,多数学者建议采用熊去氧胆酸与泼尼松联合治疗的方法,然而此患者应答欠佳。对于疗效不明显者可加用免疫抑制剂如硫唑嘌呤,相关研究发现熊去氧胆酸、泼尼松联合硫唑嘌呤可改善 PBC-AIH 重叠综合征患者生化指标,延缓疾病进展<sup>[5]</sup>,但该患者应用硫唑嘌呤后肝功能恶化,副反应较为明显,未再尝试吗替麦考酚酯等其他免疫抑制剂。有报道指出维生素 D 对于 PBC 有一定的辅助治疗作用<sup>[6]</sup>,该患者应用后肝功能未见改善。后加用中药制剂茵栀黄,有研究报道茵栀黄可以降低 ALT、AST、丙二醛、白介素-6 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平,提高超氧化物歧化酶活性水平,通过抑制氧化应激和免疫调节作用对免疫性肝损伤产生保护作用<sup>[7]</sup>;而且茵栀黄已被证明是结构性雄烷受体(胆红素清除的一个关键调节剂)的强效激活剂<sup>[8]</sup>。该患者加用茵栀黄胆红素明显下降,出院时 ALT 和 AST 已恢复正常,随访未见病情反复,近期疗效满意,延缓了肝移植等待时间,远期疗效需要进一步随访及多中心随机对照试验进行评价。

## 参考文献:

- [1] Boonstra K, Beuers U, Ponsioen C Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review[J]. J Hepatol, 2012, 56(5):1181
- [2] Liberal R, Grant C R, Mieli-Vergani G, et al. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2013, 41:126
- [3] 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
- [4] Silveira M G, Talwalkar J A, Angulo P, et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(6): 1244
- [5] 马欢,张洁,王邦茂.原发性胆汁性肝硬化-自身免疫性肝炎重叠综合征 44 例临床特点及疗效分析[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(4):236
- [6] Smyk D S, Orfanidou T, Invernizzi P A, et al. Vitamin D in autoimmune liver disease[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2013, 37(5):535
- [7] 仇君,何荣芬,高亮.茵栀黄口服液在免疫性肝损伤中的作用研究[J]. 中国药房, 2010(27):2510
- [8] Huang W D, Zhang J, Moore D D. A traditional herbal medicine enhances bilirubin clearance by activating the nuclear receptor CAR[J]. J Clin Invest, 2004, 113(1):137

(2016-08-17 收稿)