

文章编号 1006-8147(2015)03-0239-04

论 著

96例自身免疫性肝炎患者的临床特征

李树倩,周璐,张洁,焦国慧,曹晓沧,常毅湘,王邦茂

(天津医科大学总医院消化科,天津 300052)

摘要 目的:分析自身免疫性肝炎(AIH)的临床特征。方法:回顾96例AIH患者的临床资料,分析其临床特征。结果:96例AIH患者平均发病年龄为(57.85±14.54)岁,男女比例为1:8.6。有身高、体质量资料的62例患者的平均体质量指数为(23.49±3.05)kg/m²。患者可无症状(36.46%)或伴有非特异性症状,存在不同程度的肝功能异常,以肝炎指标升高为主,65例(67.71%)免疫球蛋白G升高,81例(84.38%)抗核抗体阳性。所有患者中,经影像学 and (或)肝组织活检证实37例(38.54%)存在肝硬化。72例进行了肝组织活检的患者中出现汇管区浆细胞浸润、界面性肝炎、肝细胞玫瑰花结改变和肝纤维化或肝硬化者分别为54例(75.00%)、51例(70.83%)、19例(26.39%)和23例(31.94%)。合并肝外自身免疫性疾病39例(40.63%)。结论:AIH好发于中年女性,无特异性临床症状,以血清肝炎指标和免疫球蛋白G升高为主,多存在自身抗体,肝组织学示肝细胞损害,常伴有肝外自身免疫性疾病。

关键词 肝炎;自身免疫性;诊断;临床特征

中图分类号 R575.1

文献标志码 A

Clinical characteristics of 96 patients with autoimmune hepatitis

LI Shu-qian, ZHOU Lu, ZHANG Jie, JIAO Guo-hui, CAO Xiao-cang, CHANG Yi-xiang, WANG Bang-mao

(Department of Gastroenterology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical characteristics of autoimmune hepatitis (AIH). **Methods:** The clinical data of 96 patients with AIH were retrospectively analyzed. **Results:** The average age of the 96 patients with AIH was (57.85±14.54) years old and the male to female ratio was 1:8.6. Height and weight data were acquired in 62 patients whose average body mass index was (23.49±3.05) kg/m². All the patients were either asymptomatic (36.46%) or with nonspecific symptoms. The abnormalities of liver function varied mainly indicated by hepatic profile. Sixty-five patients (67.71%) presented elevated immunoglobulin G (IgG) and 81 cases (84.38%) were positive for antinuclear antibodies (ANA). Cirrhosis was diagnosed in thirty seven patients (38.54%) by imaging or liver biopsy. Portal plasma cell infiltration, interface hepatitis, rosettes of hepatocytes and liver fibrosis or cirrhosis were observed in 54 (75.00%), 51 (70.83%), 19 (26.39%) and 23 (31.94%) patients respectively among 72 patients receiving liver biopsy. Thirty-nine cases (40.63%) of all patients were complicated with extrahepatic autoimmune diseases. **Conclusion:** AIH affects middle-aged women more frequently with no specific symptoms, and is characterized by hepatic profile, elevated IgG and presence of autoantibodies in serology, hepatocellular injury in histology and other autoimmune diseases.

Key words hepatitis, autoimmune; diagnosis; clinical characteristics

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种病因不明、由自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病。研究显示,约47% AIH患者就诊时已出现肝硬化^[1],延误了最佳诊治时期。本研究通过回顾AIH患者的临床资料,分析其临床特征,旨在加深对该疾病的认识和理解,提高对AIH患者的早期识别和治疗,改善预后。

1 资料与方法

1.1 对象 选取2005-2014年于天津医科大学总

医院消化科诊断并符合下列入选标准的96例AIH患者作为研究对象:病毒性肝炎标志物均阴性,无饮酒史或服用已知有肝毒性药物史。AIH诊断标准采用1999年国际自身免疫性肝炎小组(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)修订的AIH积分系统^[2]进行诊断评分。

1.2 方法

1.2.1 一般情况 观察AIH患者的年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)及临床症状。采用1999年世界卫生组织《亚太地区肥胖及意义的重新定义》中制定的肥胖诊断标准评价BMI,即正常BMI介于18.5~22.9 kg/m²之间, BMI过低为小于18.5 kg/m², BMI过高为大于等于23 kg/m²。

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81200282, 81470834);

天津市卫生局科技攻关资助项目(12KG133)

作者简介 李树倩(1988-),女,住院医师,硕士在读,研究方向:消化内科学;通信作者:王邦茂, E-mail: gi.tmu@sohu.com。

1.2.2 实验室指标 分析 AIH 患者的肝功能指标和免疫球蛋白水平以及自身抗体阳性率。肝功能指标包括球蛋白(globulin, GLO)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferases, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltranspeptidase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)。免疫球蛋白包括免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM) 和免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)。自身抗体包括抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)、抗平滑肌抗体(smooth muscle antibodies, SMA)、肝肾微粒体 1 型抗体(antibodies to liver/kidney microsome type 1, LKM1)、抗肝细胞浆 1 型抗原抗体(antibodies to liver-specific cytosol antigen type 1, 抗 LC1)、抗可溶性肝抗原或肝胰抗原抗体(antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas antigen, 抗 SLA/LP)和抗线粒体抗体(antibodies to mitochondrial antibody, AMA)。

1.2.3 影像学和肝组织学表现 根据初诊时的腹部 B 超、CT 或 MRI 检查及肝穿刺组织活检的病理结果,分析 AIH 患者肝硬化情况及组织学特点。

1.2.4 肝外自身免疫性疾病 观察 AIH 患者肝外自身免疫性疾病的发生情况。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 20.0 统计学软件进行

数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布计量资料以中位数(四分位数间距)表示,计数资料以例数或百分比表示。

2 结果

2.1 一般情况 96 例 AIH 患者发病年龄为 23~88 岁,平均发病年龄为(57.85 \pm 14.54)岁,男性 10 例,女性 86 例,男女比例为 1:8.6。共 62 例 AIH 患者可收集到身高、体质量信息,身高范围为 1.50~1.80 m,平均身高(1.62 \pm 0.06)m,体质量范围 40~82 kg,平均体质量(61.57 \pm 8.69)kg, BMI 范围 15.63~30.12 kg/m²,平均 BMI(23.49 \pm 3.05)kg/m²,其中正常 BMI 23 例(37.10%),BMI 过低 4 例(6.45%),BMI 过高 35 例(56.45%)。96 例患者中 35 例(36.46%)无临床症状,存在乏力、腹部不适、纳差、黄疸、消化道出血、恶心、瘙痒、关节痛、体质量下降和其他症状的患者分别为 45 例(46.88%)、37 例(38.54%)、36 例(37.50%)、30 例(31.25%)、26 例(27.08%)、23 例(23.96%)、11 例(11.46%)、7 例(7.29%)、6 例(6.25%)和 5 例(5.21%)。

2.2 实验室指标 96 例 AIH 患者中,肝功能指标 GLO、ALT、AST、ALP、GGT 和 TBIL 升高的患者分别有 51 例(53.13%)、61 例(63.54%)、68 例(70.83%)、32 例(33.33%)、63 例(65.63%)和 44 例(45.83%)。血清 IgG、IgM 和 IgA 升高的患者分别有 65 例(67.71%)、20 例(20.83%)和 18 例(18.75%)。自身抗体仅见 ANA 和 SMA 阳性,见表 1。

表 1 96 例自身免疫性肝炎患者的实验室指标情况

Tab 1 Laboratory indices of 96 patients with autoimmune hepatitis

项目	肝功能								
	GLO(26~37 g/L)	ALT(5~40 U/L)	AST(8~40 U/L)	ALP(40~150 U/L)	GGT(7~49 U/L)	TBIL(3.4~20 μmol/L)			
数值	37.05±8.79 ^a	54.50(31.00~144.30) ^b	65.00(34.33~133.25) ^b	132.00(86.25~185.00) ^b	104.50(40.75~226.75) ^b	18.75(11.45~30.45) ^b			
项目	免疫球蛋白			自身抗体					
	IgG	IgM	IgA	ANA	SMA	LKM1	抗 LC1	抗 SLA/LP	AMA
	(7.51~15.60 g/L)	(0.46~3.04 g/L)	(0.82~4.53 g/L)	阳性	阳性	阳性	阳性	阳性	阳性
数值	16.40(14.20~20.68) ^b	2.29±1.26 ^a	3.55±1.25 ^a	81(84.38) ^c	28(29.17) ^c	0 ^c	0 ^c	0 ^c	0 ^c

a:($\bar{x}\pm s$);b:中位数(四分位数间距);c:n(%)

2.3 影像学和肝组织学表现 96 例 AIH 患者中 72 例同时进行了影像学检查和肝组织活检检查,24 例仅进行了影像学检查。所有患者中,经影像学和(或)肝组织活检证实 37 例(38.54%)存在肝硬化。72 例进行了肝组织活检的 AIH 患者组织学表现见表 2。

2.4 肝外自身免疫性疾病 96 例 AIH 患者合并肝外自身免疫性疾病情况见表 3。

表 2 72 例自身免疫性肝炎患者肝脏组织学表现

Tab 2 Liver histology of 72 patients with autoimmune hepatitis

肝组织学表现	病例数/n(%)
汇管区浆细胞浸润	54(75.00)
界面性肝炎	51(70.83)
肝细胞玫瑰花结改变	19(26.39)
肝纤维化或肝硬化	23(31.94)
肝细胞淤胆	0
胆管病变	0

表3 96例自身免疫性肝炎患者合并肝外自身免疫性疾病情况

Tab 3 Extrahepatic autoimmune diseases of 96 patients with autoimmune hepatitis

肝外自身免疫性疾病	病例数/ <i>n</i> (%)
自身免疫性甲状腺疾病	13(13.54)
类风湿性关节炎	10(10.42)
干燥综合征	9(9.38)
雷诺病	2(2.08)
膜性肾小球肾病	2(2.08)
系统性红斑狼疮	1(1.04)
特发性血小板减少性紫癜	1(1.04)
银屑病	1(1.04)
合计	39(40.63)

3 讨论

AIH呈世界范围内发病,无种族局限。来自欧美的流行病学研究显示,AIH年发病率为1~2/10万人,患病率约10~20/10万人^[3]。目前我国尚无大规模的AIH流行病学资料,但据我国近年来临床及肝穿刺病理资料显示AIH并非少见。有研究提示,亚洲AIH患者的预后可能较欧美AIH患者差^[4],这可能与亚洲AIH患者诊断时病情多数已进入中晚期有关。早期AIH患者经免疫抑制治疗后缓解率可达60%~80%^[5],并最终能长期维持缓解状态而无需药物治疗^[6]。因此,及早识别并诊治AIH对于改善患者预后至关重要。1993年IAIHG建立了一个AIH诊断积分系统,并于1999年对该诊断积分系统进行了修订。这个修订的积分系统虽然复杂,但敏感性达97%以上^[7],尤其适用于不符合AIH简化诊断积分系统^[8]的不典型病例的早期识别。AIH的诊断是排除性诊断,必须综合临床表现、实验室检查、肝组织学检查并排除引起慢性肝炎的其他原因,如病毒感染、酒精性肝病、遗传代谢性疾病和药物等^[7,9]。

本研究中,AIH的高发年龄为40~70岁,呈单峰分布,男女比例为1:8.6。而在欧美人群中,以青春前期(15~24岁)和女性绝经期前后(45~64岁)为发病高峰,男女比例为1:4^[4]。这种发病年龄和性别比例的差别可能与种族间的不同遗传易感背景有关,也可能与本研究所观察的病例数较少有关。但本研究 and 欧美研究均提示中年女性是本病的易感人群。本研究的创新之处在于首次观察了AIH患者的BMI,62例有身高、体质量记载的患者中约60%超重,至于超重是否为AIH的易感因素或诱发因素之一还有待后续研究中扩大样本量进一步研究。本研究还显示,AIH患者可无症状,仅在查体时发现肝功能异常而就诊,也可存在乏力、腹部不适和纳差等非特异性症状。但需引起重视的是,无症状患者进展

至肝硬化的危险性与有症状患者并无明显差别^[10]。

本研究中AIH患者均存在不同程度的肝功能异常,轻者仅表现为GLO或转氨酶轻度升高,重者则表现为几乎所有肝功能指标升高,其中以血清肝炎指标明显升高为主,提示该病主要累及肝实质。本研究中,AIH患者免疫球蛋白以IgG升高为主,自身抗体中多见ANA阳性。需指出的是,ANA并非AIH的特异性自身抗体,亦可见于其他系统自身免疫性疾病。此外,约30%急性起病的AIH患者ANA可呈阴性^[11],故ANA阴性也不能排除AIH的诊断,若临床高度怀疑AIH,建议进一步行肝组织活检以辅助诊断。AMA阳性伴或不伴ANA阳性不支持AIH的诊断,需结合肝功能和肝组织学表现明确是否为其他类型的自身免疫性肝病,如原发性胆汁性肝硬化或重叠综合征。

本研究中约40%AIH患者初诊时通过影像学或肝组织学证实存在肝硬化,肝组织学以汇管区浆细胞浸润、界面性肝炎和肝细胞玫瑰花结改变为主,提示AIH多为慢性隐匿起病,组织学以肝细胞损害为主要表现。若具有上述肝组织学特征的患者,同时存在肝细胞淤胆或胆管病变,则不支持AIH的诊断,需明确是否为重叠综合征。此外,本研究中约40%AIH患者存在肝外自身免疫性疾病,由于AIH多数起病隐匿,故其与肝外自身免疫性疾病发生的先后顺序无法确定,但临床工作中仍需注意拓展筛查AIH患者是否同时合并其他系统的自身免疫性疾病,以便患者能够得到早期诊治。

综上所述,AIH好发于中年女性,无特异性临床症状,以血清肝炎指标和免疫球蛋白G升高为主,多存在自身抗体,肝组织学示肝细胞损害,常伴有肝外自身免疫性疾病。临床上可先采用AIH简化评分标准进行诊断,对于不典型病例可应用修订的AIH积分系统进行诊断评分。临床工作中不应忽视轻度肝功能异常的患者,尤其是存在其他系统自身免疫性疾病或具有自身免疫性疾病家族史者,应考虑到AIH或其他类型自身免疫性肝病的可能并予以筛查。对于不明原因肝功能异常患者建议行肝组织活检以辅助诊断。临床医生需加深对该疾病的理解,早期识别AIH患者并予以早期治疗,提高患者的生存质量和长期预后。

参考文献:

- [1] 杨蜜蜜,马欢,周璐,等.自身免疫性肝病166例临床及病理特征分析[J].中华内科杂志,2013,52(5):412
- [2] 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
- [3] Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(6): 320
- [4] Wong R J, Gish R, Frederick T, et al. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(2): 155
- [5] Feld J J, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome[J]. Hepatology, 2005, 42(1): 53
- [6] Krawitt E L. Autoimmune hepatitis[J]. N Engl J Med, 2006, 354(1): 54
- [7] Czaja A J, Freese D K. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2002, 36(2): 479
- [8] Hennes E M, Zeniya M, Czaja A J, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2008, 48(1): 169
- [9] Manns M P, Czaja A J, Gorham J D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2010, 51(6): 2193
- [10] 肖潇, 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝炎[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(1): 63
- [11] Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis[J]. J Gastroenterol, 2009, 50(4): 430
- (2014-11-14 收稿)

文章编号 1006-8147(2015)03-0242-03

论 著

支气管肺泡灌洗液细菌培养分布及耐药性分析

李 金¹, 李 光²

(1. 天津医科大学总医院医学检验科, 天津 300052; 2. 天津医科大学生物学教研室, 天津 300070)

摘要 目的: 分析临床分离支气管肺泡灌洗液细菌培养分布及耐药状况。方法: 回顾性分析 1 081 例支气管肺泡灌洗液病原菌分布及耐药情况。结果: 共分离出病原菌 506 株, 革兰阴性菌 472 株, 占 93.2%; 革兰阳性菌 34 株, 占 6.8%。主要病原菌为铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、鲍曼不动杆菌、琼氏不动杆菌、鲁氏不动杆菌及金黄色葡萄球菌。铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对阿米卡星敏感性在 80% 以上, 嗜麦芽窄食单胞菌对复方新诺明敏感性高 (80.6%); 未发现耐万古霉素的金葡萄球菌。结论: 肺泡灌洗液的主要病原菌为革兰阴性杆菌, 细菌多耐药现象严重, 合理用药是控制感染的关键。

关键词 肺泡灌洗液; 细菌分布; 耐药性

中图分类号 R446.5

文献标志码 A

下呼吸道感染一直是危害人类健康的主要疾病之一, 其所涉及病原微生物种类较多, 包括病毒、细菌、真菌、支原体等, 病原学诊断一直是临床医学领域的难题。对下呼吸道感染, 大多采用无创性方法采集痰液, 由于人为干预因素较多加之留取过程中极易受到上呼吸道细菌污染, 其结果对临床感染诊治价值非常有限^[1-2]。经过探索新的标本采集和培养方法不断涌现, 其中肺组织培养、肺泡灌洗液培养、保护性毛刷深部取痰培养等对确定感染病原体具有更高价值^[1-3]。近年来, 随着抗菌药物使用的增多, 越来越多的病原菌出现了耐药现象, 解决耐药问题也成为临床的一大难题。本文对 1 081 例支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 细菌培养结果、病原菌分布及耐药性进行了回顾性分析, 为临床诊治提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性分析某三级甲等综合医院

作者简介 李金 (1979-), 男, 主管技师, 硕士在读, 研究方向: 临床微生物学检验; 通信作者: 李光, E-mail: lgtijmu@163.com。

2011 年 1 月-2013 年 12 月 1 081 份临床 BALF 送检标本。其中男 642 例, 女 439 例, 年龄 13~100 岁, 平均年龄 57.1 岁。送检科室以呼吸科病房为主 (886 例, 占比 81.9%), 其余主要为感染科病房 (37 例, 占比 3.4%) 及肺部病房 (31 例, 占比 2.8%)。患者予以纤维支气管镜肺泡灌洗治疗, 肺泡灌洗液送细菌培养及药敏试验。同一患者多次分离到的细菌不重复计入。

1.2 方法 支气管肺泡灌洗术依相应操作规程^[4]进行。细菌培养方式按照《全国临床检验操作规程》(第 3 版) 进行。将 BALF 标本离心沉淀物分别接种于血平皿、巧克力平皿、麦康凯平皿。血平皿、巧克力平皿置于 35 ℃ 5% CO₂ 箱中培养, 麦康凯平皿置于 35 ℃ 普通温箱中培养 18~24 h。

1.2.1 试剂与材料 羊血琼脂平皿为天津市金章科技发展有限公司产品, 巧克力平皿为法国梅里埃公司产品, 麦康凯平皿和 M-H 平皿均由本室自行配置并进行严格的质控。琼脂基础为杭州天和微生物试剂有限公司产品。细菌鉴定卡、药敏卡、Vitek