

自身免疫性肝炎合并干燥综合征的临床病理特点分析*

朱林林¹, 杨李桦², 谢其冰³, 尹耕^{1△}

1. 四川大学华西医院 金卡国际医疗中心/全科医学科(成都 610041); 2. 南昌大学玛丽女王学院 临床医学系(南昌 330031);
3. 四川大学华西医院 风湿免疫科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨自身免疫性肝炎(AIH)合并干燥综合征(SS)的临床生化、免疫组织学特点。**方法** 回顾性纳入2009年1月至2017年4月住院治疗的AIH患者共76例,其中AIH合并SS共40例,单纯AIH共36例,比较两组患者首诊信息、治疗费用、生化及免疫学指标、肝脏组织病理学表现。**结果** AIH合并SS组与单纯AIH组女性分别占97.5%、77.8%,首诊年龄<60岁的比例为70%、47.2%,两组中位病程分别为30月、9月,差异均有统计学意义($P<0.05$)。AIH合并SS组与单纯AIH组患者首诊原因为皮肤巩膜黄染(52.5% vs. 38.9%)、体检发现肝酶异常(17.5% vs. 44.4%)、口干眼干(15.0% vs. 2.8%);首诊科室依次为消化内科(35.0% vs. 91.7%)、风湿免疫科(37.5% vs. 2.8%)、传染科(27.5% vs. 5.5%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组的住院总费用、日均住院费用、住院日差异均无统计学意义($P>0.05$)。AIH合并SS组血清总胆红素、直接胆红素水平,IgM水平,抗线粒体抗体M2(AMA-M2)、抗肝可溶性抗原抗体(SLA)、抗Ro抗体(SSA)、抗La抗体(SSB)阳性率均高于单纯AIH组,白蛋白水平、补体3(C3)水平低于单纯AIH组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组在肝脏组织病理学表现以及胆管损伤阳性率方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 中青年女性AIH患者以皮肤巩膜黄染为主要表现,存在多种高特异性自身抗体阳性时,需警惕合并SS。

【关键词】 自身免疫性肝炎 干燥综合征 免疫,肝组织学

Clinicopathological Analysis of Autoimmune Hepatitis with Sjögren's Syndrome ZHU Lin-lin¹, YANG Li-hua², XIE Qi-bing³, YIN Geng^{1△}. 1. Department of International Medical Center/General Practice, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Clinical Medicine, Nanchang University Queen Mary College, Nanchang 330031, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: yingeng1975@163.com

【Abstract】 Objective To explore the biochemical-immune and pathological characteristics of autoimmune hepatitis(AIH) with Sjögren's syndrome(SS). **Methods** A total of 76 cases of AIH patients were included from January 2009 to April 2017. Among them, there were 40 cases of AIH with SS and 36 cases without SS. The liver function, immunological index, histological features, length of first diagnosis and treatment costs were compared between the two groups. **Results** For AIH+SS group and AIH group, the proportion of women were 97.5% and 77.8%, the proportion of the first diagnosis age less than 60 years were 70% and 47.2%, the median course of disease were 30 months and 9 months, all the difference were statistically significant ($P<0.05$). The chief complaints in AIH+SS group and AIH group were as follows: cutaneous or scleracterus (52.5% vs. 38.9%), abnormal transaminase (17.5% vs. 44.4%), dryness of mouth and eye (15.0% vs. 2.8%), all the difference were statistically significant ($P<0.05$). There were no statistically significant difference in hospitalization expenses, and length of stay between the two groups ($P>0.05$). The median level of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL) and immunoglobulin (Ig) M of AIH +SS group were higher than those of AIH group, the mean level of albumin (ALB) and complement 3 (C3) of AIH +SS group were lower than those of AIH group, and the positive rate of anti-mitochondrial antibody-M2 (AMA-M2), anti-Ro antibody A (SSA), anti-La antibody (SSB) and anti-soluble liver antigen antibody (SLA) of AIH+SS group were higher than those of AIH group ($P<0.05$). There were no statistically significant difference in histological changes of hepatocytes and bile duct injury rate ($P>0.05$). **Conclusion** AIH patients in young and middle-aged women need to be vigilant with SS with main manifestation of

* 国家自然科学基金(No. 30901339、No. 81172869)和四川省科技厅应用基础重点项目(No. 2016JY0021、No. 2017JY0025)资助

△ 通信作者, E-mail: yingeng1975@163.com

skin sclera and high specific autoantibodies positive.

【Key words】 Autoimmune hepatitis Sjögren's syndrome Immune-histological features

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)血清生化异常的典型表现为肝细胞损伤型改变^[1],出现血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)活性升高。AIH 合并其他自身免疫性疾病时,肝功异常指标种类可能发生改变,从而掩盖其诊断^[2]。10%~49%的干燥综合征(SS)患者可出现肝功能生化指标的异常,表现为肝细胞损伤、胆管损伤或二者混合损伤,但肝脏生化指标多为轻度异常或无临床意义^[3-5]。

AIH 与 SS 均属自身免疫疾病,合并出现时,临床上较难从肝脏损害表现区别两者。目前有关 AIH 合并 SS 的病例多以个案或个案系列形式报道,样本量少。基于此,本研究主要探索 AIH 合并 SS 的特征,通过比较是否合并 SS 的 AIH 患者的临床病理资料,探寻 AIH 合并 SS 的临床表现、肝脏损害生化特点、组织学特点以及免疫学特点。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入 2009 年 1 月至 2017 年 4 月在我院住院期间诊断为 AIH 的患者共 76 例的临床病理资料,其中 AIH 合并 SS 的患者 40 例,单纯 AIH 患者 36 例。AIH 诊断标准:参考美国肝病学会 AIH 诊疗指南(1999 年)^[6]。SS 诊断标准:参考 2002 年欧美专家组提出的 SS 诊治指南^[7]。排除合并病毒性肝炎、酒精性或药物性肝损伤、其他自身免疫性疾病所致肝损伤的患者。所有患者均知情同意。

1.2 检测指标

1.2.1 血清学指标 入院次日晨采集患者静脉血,由我院检验科完成肝功能指标、免疫指标、凝血功能指标检测。

肝功能指标包括:ALT、AST、总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)、血清白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)。免疫指标包括:抗核抗体(ANA)、抗线粒体抗体 M2(AMA-M2)、抗肝肾微粒体抗体-1 型(LKM)、抗肝细胞溶质抗原-1 型(LC-1)、抗肝可溶性抗原抗体(SLA)、抗 Ro 抗体(SSA)、抗 La 抗体(SSB)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)和免疫球蛋白 A(IgA)、补体 3(C3)、C4。凝血功能指标包括:凝血

酶原时间(PT)、国际标准比率(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。

1.2.2 肝脏组织学特征 患者住院期间在多普勒超声引导下行肝脏活体组织穿刺,10%甲醛溶液固定后由病理科医师进行病理诊断。根据 SCHEUER 等^[8]的慢性肝炎评分系统,将肝脏炎症分为 0~4 级,纤维化分为 0~4 期。并记录界面性肝炎、汇管区淋巴浆细胞浸润、玫瑰花环样结构、胆管改变等病理特点。

1.3 统计学方法

计量资料用中位数(P_{25} , P_{75})或 $\bar{x} \pm s$ 表示,用非参数检验(Mann-Whitney U 检验)或 t 检验进行组间比较;计数资料以例数(百分率)表示,用卡方检验进行两组间比较。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

见表 1。AIH+SS 组与单纯 AIH 组相比,女性及中青年患者比例更高,中位病程更长,就诊时以皮肤巩膜黄染、口干眼干为主要表现,首诊科室以风湿免疫科、传染科为主;两组平均年龄、首诊时影像学发现肝硬化的比例差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者的住院总费用[(13 103.4 $\pm$ 6 999.6)元 vs. (1 3974.4 $\pm$ 7 185.6)元]、日均住院费用[(844.7 $\pm$ 332.1)元 vs. (869.9 $\pm$ 318.3)元]、住院日[15(11,20) d vs. 15(11,21) d]差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组肝功能指标和凝血指标比较

AIH 合并 SS 组总胆红素、直接胆红素水平均高于单纯 AIH 组,白蛋白水平低于单纯 AIH 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),其余肝功能指标和凝血指标两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组免疫指标比较

见表 3。AIH 合并 SS 组 AMA-M2、SLA、SSA、SSB 阳性率均高于单纯 AIH 组,差异有统计学意义($P<0.05$),AIH 合并 SS 组 LC-1 阳性共 2 例,单纯 AIH 组均为阴性。AIH 合并 SS 组 IgM 水平高于单纯 AIH 组,C3 水平低于单纯 AIH 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而两组 IgG、IgA、C4 水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组

表 1 AIH+SS 组与单纯 AIH 组基本资料

Table 1 Clinical characteristics of patients

Index	AIH+SS group (n=40)	AIH group (n=36)	P
Sex/case (%)			0.021
Male	1 (2.5)	8 (22.2)	
Female	39 (97.5)	28 (77.8)	
Age/yr.	53.5±12.0	58.2±10.8	0.074
Course of disease/month, median (P ₂₅ , P ₇₅)	30 (6,69)	9 (2,24)	0.012
Age of first diagnosis			0.044
≥60 yr.	12 (30.0)	19 (52.8)	
<60 yr.	28 (70.0)	17 (47.2)	
Chief complaint/case (%)			0.013
Elevated transaminase	7 (17.5)	16 (44.4)	
Cutaneous or sclera icterus	21 (52.5)	14 (38.9)	
Dryness of mouth and eye	6 (15.0)	1 (2.8)	
Others	6 (15.0)	5 (13.9)	
First diagnosis department/case (%)			0.000
Gastroenterology	14 (35.0)	33 (91.7)	
Infectious diseases	11 (27.5)	2 (5.5)	
Rheumatology	15 (37.5)	1 (2.8)	
Cirrhosis/case (%)	26 (50.0)	20 (55.6)	0.400

表 2 AIH+SS 组与单纯 AIH 组生物化学、凝血指标比较〔中位数(P₂₅, P₇₅)或 $\bar{x}\pm s$ 〕

Table 2 Comparison of biochemistry and coagulation indexes between the two groups [median (P₂₅, P₇₅) or $\bar{x}\pm s$]

Index	AIH+SS group (n=40)	AIH group (n=36)	P
ALT/(IU/L)	97 (33,165)	69 (25,178)	0.357
AST/(IU/L)	105 (47,263)	70 (31,236)	0.328
TBIL/(μmol/L)	33.3 (19.8,91.4)	21.6 (16.2,40.0)	0.034
DBIL/(μmol/L)	18.35 (7.80,71.23)	7.20 (4.75,21.53)	0.017
ALP/(IU/L)	171.0 (63.2,300.5)	112.5 (90.7,216.2)	0.463
GGT/(IU/L)	135 (52,276)	116.5 (58,241)	0.851
ALB/(g/L)	37.74±6.36	41.12±5.39	0.015
GLB/(g/L)	40.87±9.51	39.60±10.76	0.598
PT/s	12.9 (11.3,14.6)	13.1 (11.8,14.4)	0.988
APTT/s	30.2 (25.3,36.6)	31.1 (26.4,39.6)	0.599
INR	1.13 (1.01,1.31)	1.09 (0.99,1.28)	0.357

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; ALP: Alkaline phosphatase; GGT: γ -glutamyl transpeptidase; GLB: Globulin; PT: Prothrombin time; APTT: Activated partial thromboplastin time; INR: International normalized ratio

表 3 AIH+SS 组与单纯 AIH 组免疫指标比较

Table 3 Comparison of immune indexes between the two groups

Index	AIH+SS group (n=40)	AIH group (n=36)	P
ANA >1 : 320/case (%)	33 (82.5)	23 (63.9)	0.066
AMA-M2 positive/case (%)	27 (67.5)	9 (25.0)	0.000
LC-1 positive/case (%)	2 (5.0)	0 (0)	—
SLA positive/case (%)	5 (12.5)	3 (8.3)	0.047
SSA positive/case (%)	31 (77.5)	5 (13.9)	0.000
SSB positive/case (%)	14 (35.0)	1 (2.8)	0.000
IgG/(g/L), median(P ₂₅ , P ₇₅)	19.3 (15.9, 26.1)	22.8 (16.5,29.2)	0.266
IgM/(mg/L), median(P ₂₅ , P ₇₅)	3 095 (2 320,4 687)	2 375 (1 168,3 635)	0.032
IgA/(mg/L)	3 771.5±2 359.4	3 769.2±1 727.2	0.996
C3/(g/L)	0.61±0.26	0.83±0.21	0
C4/(g/L)	0.167±0.155	0.161±0.689	0.820

ANA: Antinuclear antibody; LC-1: Anti-liver cytosol antibody type 1

LKM 均为阴性。

共 47 例患者行肝脏穿刺活检,其中 AIH 合并 SS 组 13 例,单纯 AIH 组 34 例。两组在肝脏炎症

2.4 两组肝脏组织学指标比较

分级、纤维化分期、界面性肝炎、淋巴浆细胞浸润、玫瑰花环样结构以及胆管损伤阳性率等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 AIH+SS 组与单纯 AIH 组肝脏组织病理学比较
Table 4 Pathological features in liver tissues between the two groups

Pathological feature	AIH+SS group (n=13)	AIH group (n=34)	P
Inflammation grade/case			0.815
0	0	0	
1	1	1	
2	2	6	
3	8	24	
4	2	3	
Fibrosis stage/case			0.374
0	0	0	
1	5	7	
2	2	11	
3	4	7	
4	2	9	
Interface hepatitis/case (%)	11 (84.6)	33 (97.1)	0.371
Lymphoplasmacytic infiltration/ case (%)	12 (92.3)	34 (100)	0.277
Hepatocyte rosette pattern/ case (%)	9 (69.2)	29 (85.3)	0.402
Bile duct injury/case (%)	9 (69.2)	21 (61.8)	0.891

3 讨论

AIH 是一种由针对肝细胞的自身免疫反应所介导的肝脏实质炎症,以血清自身抗体阳性、高 IgG 和/或 γ -球蛋白血症、肝组织学存在界面性肝炎为特点^[9]。其临床表现多样,常表现为慢性、隐匿性起病,也可表现为急性肝功能衰竭。SS 是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病,其免疫性炎症反应主要表现在外分泌腺体的上皮细胞。除涎腺和泪腺受损出现口干、眼干外,尚有其他外分泌腺体受累。约 80% 自身免疫性疾病好发于女性患者。流行病学资料显示,AIH 女性与男性比例约为 4 : 1,SS 这一比例更高,约为 16 : 1^[10-11]。从首诊基本情况来看,本研究发现与 AIH 相比(3.5 : 1),合并 SS 的 AIH 患者女性比例更高(39 : 1),这一结果与前述比例趋势吻合,但须排除单中心病例汇集和样本含量过少造成的偏倚。关于自身免疫性疾病好发于女性的原因,目前尚无确切理论支持。较为公认的观点是,当出现感染或创伤时,女性更易产生抗体,尽管这些抗体可保护女性免受感染,但也更易发生自身免疫性疾病^[12]。有研究推测自身抗体及炎症反应可能直接受性激素影响(性激素主要影响由感染或化学性抗原所激发的免疫介导的组织损伤过程)^[13]。

本研究还发现,AIH 合并 SS 患者首诊人群大部分为中青年(<60 岁),首诊时病程长,主要以皮

肤巩膜黄染为首诊原因,其次以肝酶异常、口干眼干而就诊;而 AIH 患者首诊人群主要为老年(≥ 60 岁),首诊时病程短,主要因体检发现肝酶异常就诊,其次以皮肤巩膜黄染为首诊原因。此外,因体检发现肝酶异常的患者多于消化内科就诊,而合并眼干、口干症状时多就诊于风湿免疫科。AIH 及 SS 起病均较隐匿,大多数患者较难表达出准确的起病时间,常见的乏力、嗜睡等症状均无特异性。本研究虽发现 AIH 合并 SS 时病程较 AIH 长,但因单纯 AIH 组患者大多以体检发现肝功异常就诊,大大提前了患者首诊时间,需谨慎看待该结果。基于此,建议 > 40 岁以上女性患者若有条件应常规行免疫筛查。

AIH 主要攻击肝细胞,其典型血清生化异常表现为肝细胞损伤型改变^[1],即 ALT、AST 升高,而 ALP、GGT 正常或轻微异常。AIH 特征性肝组织学表现包括界面性肝炎、淋巴浆细胞浸润、肝细胞玫瑰花环样改变、淋巴细胞穿入现象和小叶中央坏死等。SS 肝损害发生率 6.1%~26.2%^[4]。有研究发现 SS 肝损害的血清生化学改变主要以胆红素、ALP、GGT 升高为主。MOUTSOPOULOS 等^[14]的研究认为,SS 肝损害主要累及胆管上皮细胞。本研究发现,AIH 合并 SS 组总胆红素、直接胆红素水平平均高于单纯 AIH 组,两组在首诊时影像学发现肝硬化的比例差异无统计学意义。因此我们认为,AIH 合并 SS 时,肝脏损伤可能以胆管损伤为主,而不合并 SS 时,可能以肝细胞损伤为主。但从病理学上看,两组在肝脏炎症分级,纤维化分期,界面性肝炎、淋巴浆细胞浸润、玫瑰花环样结构以及胆管损伤阳性率等方面差异均无统计学意义,可能与样本例数过少有关。

AIH 特征性的血清免疫学改变包括 IgG 和/或 γ -球蛋白升高,血清 IgA 水平偶见升高,IgM 水平一般正常^[1]。大多数 AIH 患者血清中存在一种或多种高滴度的自身抗体,但这些自身抗体大多缺乏疾病特异性,其中 ANA 阳性者可达 70%~80%^[1]。SS 的特征性血清免疫学改变包括 SSA、SSB 阳性,以及高免疫球蛋白血症^[15]。

尽管 AIH 合并 SS 发生率低,约 1%~4% 不等^[3,16],但这类患者中 ANA 阳性率可高达 71%~83%^[17]。ANA 滴度 > 1/80 与 SSA、SSB 阳性相关,而滴度 > 1/320 与 AMA 抗体相关^[18]。本研究也发现,AIH 合并 SS 组的 AMA-M2、SLA、SSA、SSB 阳性率均高于单纯 AIH 组,提示合并 SS 的 AIH,其特异性自身抗体(AMA-M2、SLA、SSA、

SSB)更易出现阳性结果,临床医生更易诊断。

此外,本研究还发现,无论是否合并 SS, AIH 患者总住院费用、日均住院费用及首次就诊时住院天数差异均无统计学意义,提示在大型综合医院患者首次就诊时无论选择哪一个就诊科室,其诊治时长、费用相当。

本研究还存在不足之处:第一,样本量较小;第二,由于本研究为回顾性单中心研究,还需要在更大人群中进行验证;第三,由于部分患者未行肝脏组织学检查,因此未能比较他们在肝脏组织病理学中的差异,今后还需要多中心、前瞻性的研究进一步探索这类患者的临床特点、预后等。

参 考 文 献

[1] 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015). 临床肝胆病杂志, 2016,21(1):9-22.

[2] PENG M, LI Y, ZHANG M, *et al.* Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med*,2014,7(1):145-148.

[3] MONTANO-LOZA AJ, CRISPIN-ACUNA JC, REMES-TROCHE JM, *et al.* Abnormal hepatic biochemistries and clinical liver disease in patients with primary Sjogren’s syndrome. *Ann Hepatol*,2007,6(3):150-155.

[4] KAPLAN MJ, IKE RW. The liver is a common non-exocrine target in primary Sjogren’s syndrome;a retrospective review. *BMC Gastroenterol*, 2002, 2[2017-10-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC128830/>. doi:10.1186/1471-230x-2-21.

[5] KARP JK, AKPEK EK, ANDERS RA. Autoimmune hepatitis in patients with primary Sjogren’s syndrome;a series of two-hundred and two patients. *Int J Clin Exp Pathol*,2010,3(6):582-586.

[6] ALVAREZ F, BERG PA, BIANCHI FB, *et al.* International Autoimmune Hepatitis Group Report:review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*,

1999,31(5):929-938.

[7] VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R, *et al.* Classification criteria for Sjogren’s syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*,2002,61(6):554-558.

[8] SCHEUER PJ, STANDISH RA,DHILLON AP. Scoring of chronic hepatitis. *Clin Liver Dis*, 2002,6(2):335-347, v-vi.

[9] KRAWITT EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*, 2006,354(1):54-66.

[10] HAYTER SM, COOK MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*,2012,11(10):754-765.

[11] SHOENFELD Y, TINCANI A, GERSHWIN ME. Sex gender and autoimmunity. *J Autoimmun*, 2012, 38(2/3):J71-J73.

[12] KLEIN SL. The effects of hormones on sex differences in infection;from genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000,24(6):627-638.

[13] BRANDT JE, PRIORI R, VALESINI G, *et al.* Sex differences in Sjogren’s syndrome;a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ*.2015,6(19):1-13.

[14] MOUTSOPOULOS HM. Sjogren’s syndrome or autoimmune epithelitis? *Clin Rev Allergy Immunol*,2007,32(3):199-200.

[15] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊断及治疗指南. 中华风湿病学杂志,2010,14(11):766-768.

[16] LINDGREN S, MANTHORPE R, ERIKSSON S. Autoimmune liver disease in patients with primary Sjogren’s syndrome. *J Hepatol*,1994,20(3):354-358.

[17] CSEPREGI A, SZODORAY P, ZEHER M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjogren’s syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. *Scand J Immunol*,2002,56(6):623-629.

(2017-11-11 收稿,2017-11-27 修回)

编辑 吕 熙