

## · 标准与讨论 ·

# 胆汁淤积性肝病管理指南(2021)

中华医学会肝病学分会

通信作者: 陆伦根, 上海交通大学附属第一人民医院消化科 200080, Email: lungenlu1965@163.com

**【摘要】** 2015 年中华医学会肝病学分会和中华医学会消化病学分会制定了我国第一个胆汁淤积性肝病的专家共识。近年来胆汁淤积性肝病的临床研究提供了新的研究数据和资料。为此, 中华医学会肝病学分会自身免疫性肝病学组组织专家组对近年来的文献证据进行了评估, 制定了本指南。本指南共有胆汁淤积性肝病临床诊治推荐意见 22 条。本指南的目的是为临床胆汁淤积性肝病诊治提供参考和指导。

**【关键词】** 肝病, 胆汁淤积性; 诊断; 治疗; 实践指南

## Guidelines on the management of cholestasis liver diseases (2021)

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Lu Lungen, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200080, China, Email: lungenlu1965@163.com

**【Summary】** In 2015, the Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Gastroenterology issued the consensus on the diagnosis and management of cholestatic liver diseases. In the past years, more data have emerged from clinical practice. Herein, the Autoimmune Liver Disease Group of the Chinese Society of Hepatology organized an expert group to review the evidence and updated the recommendations to formulate the guidelines. There are 22 recommendations on clinical practice of cholestatic liver diseases. The guidelines aim to provide a working reference for the management of cholestatic liver diseases.

**【Key words】** Cholestatic liver disease; Diagnosis; Therapeutics; Practice guideline

胆汁淤积是指肝内外各种原因造成胆汁形成、分泌和排泄障碍, 胆汁流不能正常流入十二指肠而进入血液的病理状态, 临床可表现为瘙痒、乏力、尿色加深和黄疸等, 早期常无症状仅表现为血清碱性磷酸酶(ALP)和谷氨酰转氨酶(GGT)水平升高, 病情进展后可出现高胆红素血症, 严重者可导致肝硬化肝衰竭甚至死亡<sup>[1-2]</sup>。各种原因使肝脏病变导致胆汁淤积为主要表现的肝胆疾病统称胆汁淤积性肝病, 胆汁淤积本身也会进一步加重肝脏的损害。

为帮助临床医师规范诊治胆汁淤积性肝病, 中华医学会肝病学分会、中华医学会消化病学分会和中华医学会感染病学分会 2015 年组织国内有关专

家制定了《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识》<sup>[3]</sup>。近年来随着我国胆汁淤积性肝病临床资料的不断积累和完善, 在原先共识的基础上进行了更新形成本指南。本指南主要介绍胆汁淤积性肝病的病因、分类、临床表现、诊断标准、治疗原则、遗传和妊娠胆汁淤积性肝病、胆汁淤积肝外表现诊断和处理。药物性、酒精性、乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、自身免疫性肝炎和代谢相关性脂肪性肝病等所致的胆汁淤积诊断和治疗可参照相应的指南。指南中提及的证据和推荐

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00795

收稿日期 2021-11-12 本文编辑 刘雪松

引用本文: 中华医学会肝病学分会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12):

1075-1087. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00795.



中华医学会杂志社  
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



意见基本按照 GRADE 系统进行分级(表 1)。

表 1 推荐意见的证据等级和推荐强度等级

级别	详细说明
证据质量	
高(A)	进一步研究不可能改变对该疗效评估结果的可信度
中(B)	进一步研究有可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果
低或非常低(C)	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果的可信度,且很可能改变该评估结果
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

### 一、病因和分类

胆汁由肝细胞和胆管细胞产生,人每天总胆汁流约 600 ml,肝细胞提供胆盐依赖性胆汁(约 225 ml/d)和非胆盐依赖性胆汁(约 225 ml/d),胆管细胞提供另外 150 ml/d 的胆汁。胆汁淤积是胆汁流量或形成障碍<sup>[4]</sup>。胆汁淤积性肝病按发生部位可分为肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤积。肝细胞功能障碍或毛细胆管、细胆管(<15  $\mu\text{m}$ , 亦称闰管或 Hering 管)及小叶间胆管(15~100  $\mu\text{m}$ )病变或阻塞所致胆汁淤积称肝内胆汁淤积<sup>[5-7]</sup>;在胆管影像学上没有主要胆管堵塞的表现,主要原因有药物、酒精、病毒、细菌和免疫等。间隔胆管(>100  $\mu\text{m}$ )、区域胆管(300~400  $\mu\text{m}$ )、节段胆管(400~800  $\mu\text{m}$ )、左右肝管、胆总管至壶腹部的病变或阻塞所致胆汁淤积称肝外胆汁淤积<sup>[2, 7]</sup>。肝外胆汁淤积的条件是胆管堵塞,通常在肝外,但生长在肝内胆管肝门胆管癌也包括在内。常见原因是胆管结石,胰腺、胆道和壶腹部癌,良性胆管狭窄。通常这些原因引起的是急性胆汁淤积<sup>[8]</sup>。如胆汁淤积持续超过 6 个月,则称为慢性胆汁淤积<sup>[5]</sup>。区分肝外和肝内胆汁淤积很重要,单凭症状和体征及生化改变可能不能区分,需要系统诊断来鉴别。

原发性硬化性胆管炎(PSC)可累及小和大肝内胆管和/或肝外胆管,因此部分患者可同时有肝内和肝外部分病变(图 1)。

根据细胞学损害部位又分为肝细胞性和胆管细胞性<sup>[5]</sup>,肝细胞和胆管细胞均有损害的称混合性胆汁淤积。

### 二、流行病学

胆汁淤积性肝病的发生率目前尚无确切数据。Bortolini 等<sup>[9]</sup>即对初次诊断慢性肝病患者研究显示

2 520 例初次诊断慢性肝病患者中 882 例(35%)出现胆汁淤积,胆汁淤积更易出现在 PBC 和 PSC。1 000 例慢性病毒性肝炎患者研究显示<sup>[10]</sup>,56% 患者出院时 ALP 或 GGT 仍然高于正常值上限(ULN),且这些指标异常的患者中肝纤维化和肝硬化的发生风险和病情严重程度显著增加。曹甸甸等<sup>[11]</sup>基于上海市 4 660 例住院慢性肝病患者调查结果显示胆汁淤积总发生率为 10.26%,慢性肝病患者胆汁淤积发生率随年龄增加有上升趋势。

### 三、临床表现

除引起胆汁淤积原发疾病相关临床症状外,肝脏胆汁淤积本身可引起相关临床症状,以及因胆汁淤积而致的继发性改变。患者早期可无不适症状,可有乏力、纳差、恶心、上腹不适等非特异症状,胆汁淤积相关的临床表现主要有黄疸、皮肤瘙痒、疲劳、脂肪泻、黄色瘤和肝性骨营养不良等。

### 四、生物标志物

胆汁淤积诊断最常用的生物标志物包括 ALP、GGT、胆汁酸和胆红素等。

1. ALP 和 GGT: ALP 和 GGT 升高是胆汁淤积最具有特征性早期表现。当胆汁排泄不畅,毛细胆管内压增高,可诱发 ALP 产生增多,加之胆汁酸凭借其表面活性作用,将 ALP 从脂质膜上溶析下来,使血清 ALP 明显增高<sup>[12]</sup>。胆汁淤积时 ALP 如何进入血液和升高的机制目前还不清楚。ALP 升高除见于胆汁淤积外,也可见于妊娠、儿童生长期、骨骼疾病及部分肿瘤。GGT 增高比其他血清酶出现得更早,持续时间更长,在肝脏酶中敏感性最高,但其特异性却比较低。GGT 对胆汁淤积诊断灵敏性和特异性不低甚至优于 ALP。在排除酗酒等其他肝损伤情况下,若 ALP 和 GGT 同时升高,可确认存在肝细胞和胆管细胞损伤。若 GGT 升高而 ALP 不升高,几乎也可判定存在肝毛细胆管和胆管上皮细胞损伤。ALP 升高病例,如果不合并有 GGT 升高,常可排除肝源性疾病。需要注意的是在一些特殊胆汁淤积性肝病如家族性肝内胆汁淤积症(FIC)1、2、4、5、6 型和 USP53 缺陷病等,表现为结合胆红素或胆汁酸升高,GGT 可不增高<sup>[13-14]</sup>。

2. 胆汁酸:胆汁酸对于诊断胆汁分泌受损较胆红素敏感,但是对于大多数的胆汁淤积不如 ALP 敏感,而且许多肝病如肝硬化、急慢性肝炎均可有胆汁酸升高。正常胆汁酸值在空腹时为 1.0~6.0  $\mu\text{mol/L}$ ,餐后 2 h 为 6.0~9.0  $\mu\text{mol/L}$ 。胆汁淤积时胆汁酸值超过 10  $\mu\text{mol/L}$ 。胆汁酸值在 10~



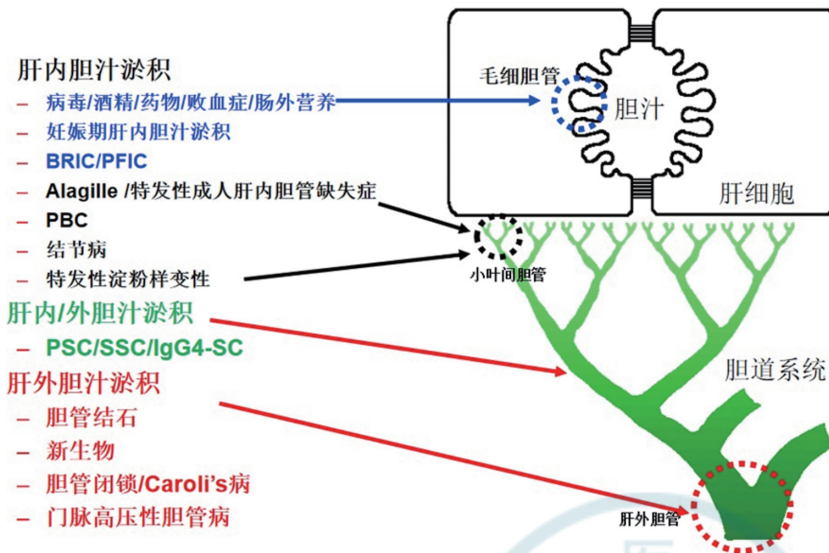


图1 胆汁淤积性肝病与胆道系统发生部位

20  $\mu\text{mol/L}$  为轻度增高, 20~40  $\mu\text{mol/L}$  为中度增高, 40  $\mu\text{mol/L}$  以上为重度增高<sup>[1,4]</sup>。胆汁酸及甘胆酸虽然是反映胆汁淤积敏感指标, 但检测方法学缺乏标准化、加上干扰因素多、特异性欠佳等因素是目前国内外相关指南中未将其列入判断标准的重要原因。胆酸水平升高对肝胆疾病有特异性, 但在确定各种原因所致的肝细胞损伤时, 胆酸的敏感性比最初想象的要小。在空腹胆酸基础上测定餐后 2 h 胆酸也不能增加敏感性。此外, 测定每种胆酸没有诊断价值<sup>[4]</sup>。

3. 胆红素: 胆汁淤积和肝细胞病变可引起胆红素升高, 以直接胆红素升高为主, 肝细胞损害引起的黄疸因为同时有摄取、结合、排泄的障碍, 因此直接和间接胆红素均可升高, 但一般直接胆红素升高比间接胆红素升高的幅度大。单纯胆红素升高(无肝酶升高)需要考虑是遗传性因素或血液系统疾病所致。

4. 分子标志物: 遗传性胆汁淤积性肝病与基因变异相关。传统的测序通过基于患者表型的特定基因的直接测定来确定。目前二代测序技术在临床得到应用, 遗传相关的胆汁淤积性肝病如 FIC 更容易被诊断。表 2 总结了遗传性胆汁淤积性肝病的相关突变基因<sup>[15]</sup>。单基因肝病仅占肝脏疾病的一小部分, 更多的是多基因或基因和环境因素相关作用导致。

### 五、病理学

胆汁淤积时大体标本呈黄绿色, 穿刺标本呈散在绿色斑点或通体深绿色。肝内胆汁淤积的基本病理变化是胆汁从肝小叶第三区肝细胞开始, 表现

为肝细胞内胆汁淤积, 肝细胞呈羽毛状变性, 伴毛细胆管扩张胆栓形成<sup>[6-7, 16]</sup>。严重时以扩张含胆栓的毛细胆管为中心, 肝细胞呈腺泡样排列, 形成胆汁花环, 这是肝内胆汁淤积的特征性病理变化。可见肝窦内增生肥大的库普弗(Kupffer)细胞吞噬胆汁, 门管区小叶间胆管胆汁淤积伴胆栓形成。电镜观察显示毛细胆管微绒毛水肿、变短, 直至消失。肝外阻塞性胆汁淤积组织病理学特征为门管区周边肝内胆汁湖伴胆汁肉芽肿形成, 长期肝外阻塞可引起肝内继发性胆汁淤积。胆汁淤积的后期可引起门管区纤维化, 甚至胆汁

性肝硬化。

### 六、诊断

1. 诊断标准: 目前有关胆汁淤积性肝病的诊断标准和具体的指标尚未统一, 以 ALP 和 GGT 作为诊断指标尚有一些争议。2009 年欧洲肝病学会(EASL)胆汁淤积性肝病处理临床实践指南专家诊断工作组建议<sup>[5]</sup>“ALP 超过 1.5×ULN, 且 GGT 超过 3×ULN”诊断胆汁淤积性肝病。2015 年中华医学会肝病学分会《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识》建议<sup>[3]</sup>“ALP 超过 1.5×ULN, 且 GGT 超过 3×ULN”诊断胆汁淤积性肝病, 但需注意在一些特殊胆汁淤积性肝病如进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC) 1 和 2 型及良性复发性肝内胆汁淤积(BRIC), GGT 可不高。鉴于现状、近年进展和认识, 本指南推荐的胆汁淤积诊断标准为: ALP 超过 1.5×ULN, 且 GGT 超过 3×ULN。需注意在一些特殊胆汁淤积性肝病如 FIC 1、2、4、5、6 型和 USP53 缺陷病等, 表现为结合胆红素或胆汁酸升高, GGT 可不高。FIC 3 型、Alagille 综合征、Citrin 缺陷病、胆管板发育畸形(Caroli 病和先天性及囊性肝纤维化)和 Niemann-Pick 病(C1/C2 型)等 GGT 很高。

2. 诊断步骤: 首先通过血清学检测确定胆汁淤积是否存在; 接着影像学和内镜等方法确定肝内和肝外胆汁淤积; 最后综合分析得出诊断(包括病史、症状和体征、血液生化、影像学、内镜、肝穿组织学和相关基因检测等)(图 2)。

3. 与黄疸区别和联系: 胆汁淤积和黄疸不完全等同, 胆汁淤积包括胆红素在内的全部胆汁成分淤积<sup>[1]</sup>。黄疸是血液胆红素浓度增高, 皮肤和巩膜

表 2 胆汁淤积性疾病累及基因

胆汁淤积性疾病	累及基因
Alagille 综合征	JAG1, NOTCH2
$\alpha$ 1 抗胰蛋白酶缺乏症	SERPINA1
$\alpha$ -甲酰基-辅酶 A 消旋酶缺乏症	AMACR
关节挛缩-肾功能不全-胆汁淤积综合征	VIPAS39, VPS33B
常染色体隐性多囊肾病	PKHD1
胆汁酸螯合障碍	SLC27A5
胆汁酸再吸收障碍	SLC10A1, SLC10A2
胆汁酸受体缺乏	GPBAR1
胆汁酸合成障碍	CYP7A1
胆道闭锁	SLC51B
脑腱性黄疸症	CYP27A1
胆固醇酯储积病	LIPA
瓜氨酸血症	SLC25A13
先天性胆汁酸合成障碍	ACOX2, AKR1D1, AMACR, CYP7B1, HSD3B7
囊性纤维化	CFTR
D-双功能蛋白缺乏	HSD17B
Dubin-Johnson 综合征	ABCC2
肝外胆汁淤积症	SLC51B
家族性高胆烷血症	BAAT, TJP2
Lucey-Driscoll 综合征	UGT1A1
Crigler-Najjar 综合征	UGT1A1
肾小管性范可尼综合征 3 型	EHHADH
胆囊疾病	ABCB4, ABCG8
遗传性果糖不耐症	ALDOB
鱼鳞病、白细胞空泡、脱发和硬化性胆管炎	CLDN1
妊娠期肝内胆汁淤积症	ABCB4, ATP8B1
Joubert 综合征	CC2D2A, MKS1, TMEM216, NPHP1
脂质贮存障碍	SCP2
一过性婴儿肝衰竭	TRMU
Meckel 综合征	CC2D2A, MKS1, NPHP3, TMEM216
线粒体 DNA 缺失综合征	DGUOK, POLG, MPV17
新生儿硬化性胆管炎	DCDC2
肾消耗病	INVS, NPHP1, NPHP3, NPHP4
Niemann-Pick 病	NPC1, NPC2, SMPD1
北美印第安儿童肝硬化	UTP4
过氧化小体病	PEX1, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7
家族性肝内胆汁淤积症	ABCB11, ABCB4, SLC51A, TJP2, ATP8B1, NR1H4, MYO5B
肾囊肿-糖尿病综合征	HNF1B
肾-肝-胰发育不良 1 型	PHP3
谷固醇血症	ABCG5, ABCG8
Smith-Lemli-Opitz 综合征	DHCR7
醛糖转移酶缺乏	TALDO1
1 型酪氨酸血症	FAH

等处发生黄染的现象。胆汁淤积早期,仅有 ALP 和 GGT 升高,可不一定出现黄疸,只有当胆红素超过

34.2  $\mu\text{mol/L}$  临床上才显现黄疸。有些疾病仅有胆红素代谢障碍,而胆汁其他成分正常,如遗传性高



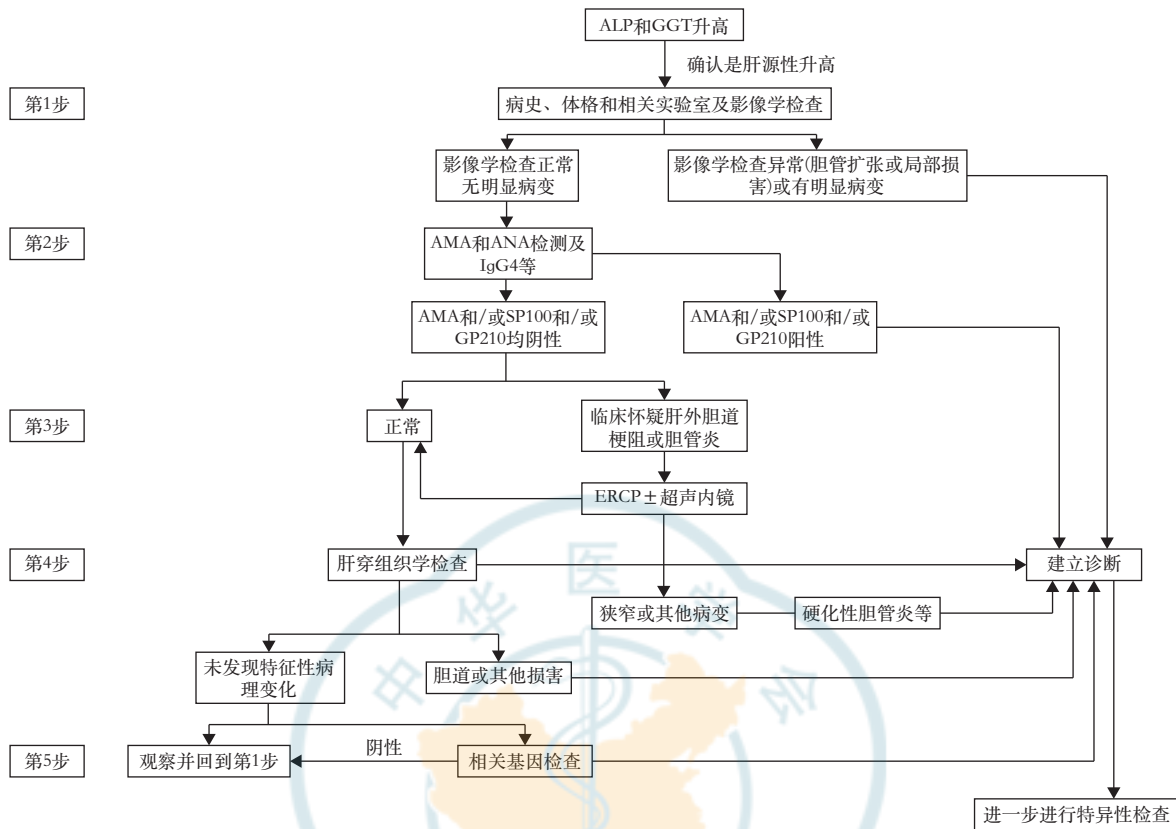


图2 胆汁淤积性肝病诊断流程图

胆红素血症(Gilbert综合征、Crigler-Najjar综合征、Dubin-Johnson综合征和Rotor综合征等),这些患者仅有胆红素升高,而ALP和GGT及胆汁酸并不升高。在一些溶血性疾病如遗传性球形细胞增多症、地中海贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿、获得性溶血性贫血和新生儿溶血病等溶血发生时,也会出现黄疸,但肝酶不升高。因此黄疸者需排除遗传性因素和溶血性疾病。

推荐意见:

1. 肝脏生化检查发现ALP超过1.5×ULN,且GGT超过3×ULN可诊断胆汁淤积性肝病(B1)。部分家族性肝内胆汁淤积症表现为结合胆红素和/或胆汁酸升高,GGT可不高(B2)。

2. 影像学检查是区分肝内和肝外胆汁淤积的主要临床手段,可根据情况选择腹部超声、CT和MRCP。(C1)

3. 常规影像学检查不能明确诊断,且临床高度怀疑肝外胆道梗阻或胆管炎时建议ERCP或超声内镜检查。(B1)

4. 对于无法解释的肝内胆汁淤积且AMA/AMA2和/或SP100和/或GP210阴性者应行其他抗体检测,以排除系统性或其他器官自身免疫性疾病,仍不能确定时可行肝穿组织学检查(C1)。怀疑遗传性胆汁淤积症不能确诊者可检测相关基因(B1)。

病,仍不能确定时可行肝穿组织学检查(C1)。怀疑遗传性胆汁淤积症不能确诊者可检测相关基因(B1)。

5. 胆汁淤积性肝病早期可不出现黄疸,黄疸者需鉴别遗传性高胆红素血症和溶血性疾病。(B1)

七、治疗

(一)治疗原则

治疗原则是去除病因和对症治疗。最有效治疗是病因治疗,如手术或经内镜取结石或手术切除肿瘤解除梗阻,PBC和PSC可用熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA),药物性和酒精性肝病及时停用有关药和戒酒最为重要,乙型和丙型肝炎进行相应的抗病毒治疗,自身免疫性肝炎可用糖皮质激素和/或免疫抑制剂取得缓解,代谢相关脂肪性肝病通过饮食、运动和生活方式干预等。

(二)药物治疗

药物治疗目的是改善由于胆汁淤积所致的临床症状和肝脏损伤。主要的药物有UDCA、S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAMe)、考来烯胺、奥贝胆酸和贝特类药物等<sup>[17-19]</sup>。

1.UDCA:治疗胆汁淤积疾病基于通过亲水性的、有细胞保护作用和无细胞毒性的UDCA来相对

地替代亲脂性、去污剂样的毒性胆汁酸,以及促进肝细胞的分泌作用和免疫调节来完成。可用于治疗 PBC、PSC、妊娠肝内胆汁淤积(ICP)、囊性纤维化、肝移植后淤胆、药物性胆汁淤积、FIC 和 Alagille 综合征等。UDCA 一般剂量为  $10\sim 15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , Byler 病和 Alagille 综合征剂量可增至  $45\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 囊性肝纤维化剂量为  $20\sim 25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

2.SAMe:作为甲基供体(转甲基作用)和生理性巯基化合物(如半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽和辅酶 A 等)的前体(转硫基作用)参与体内重要生化反应。SAMe 可用于肝细胞性胆汁淤积、ICP 和药物性胆汁淤积。初始治疗, SAMe,  $0.5\sim 1.0\text{ g/d}$ , 静脉滴注;维持治疗,口服 SAMe 片,  $1.0\sim 2.0\text{ g/d}$ 。

3.考来烯胺:阴离子交换树脂,口服后在肠道与胆酸结合后随粪便排出,可使胆酸排出量比正常高 3~4 倍。口服  $12\sim 16\text{ g/d}$ ,分 3 次于饭前或睡前用水或饮料拌匀服用。与 UDCA 和其他药物服用的间隔至少在 4 h 以上。

4.奥贝胆酸:属 FXR 激动剂,通过 FXR 间接抑制细胞色素 7A1(CYP7A1)基因表达,抑制胆酸合成,主要用于治疗对 UDCA 无应答的 PBC。口服  $5\sim 10\text{ mg/d}$ 。

5.贝特类药物:过氧化物酶体增殖体活化受体(PPARs)激动剂,PPARs 激活后可通过抑制胆酸合成酶 CYP7A1 的表达抑制胆酸合成,也可通过上调胆酸转运体多耐药蛋白 3(MDR3)表达增加胆汁的排泄。口服非诺贝特  $160\sim 200\text{ mg/d}$  或苯扎贝特( $400\text{ mg/d}$ )。

6.其他治疗:有免疫机制介导的胆汁淤积者充分权衡治疗获益后酌情考虑应用糖皮质激素或免疫抑制剂,也可考虑应用紫外线照射、体外白蛋白透析及鼻胆管引流等方法。胆汁淤积性肝病患者经积极内科治疗无效且 6~12 个月内可能死亡或 MELD $\geq 15$  分应行肝移植评估。中医中药如茵栀黄、苦黄等对胆汁淤积性肝病有一定治疗作用,但尚需要临床积累更多的疗效和安全性数据。尚有许多新型药物正处于研发中包括 FGF19 类似物、norUDCA、Simtuzumab、Infliximab 和粪菌移植等,有望在将来为胆汁淤积性肝病提供新的治疗方法。

#### 推荐意见:

6.胆汁淤积性肝病治疗原则是去除病因和治疗胆汁淤积。治疗药物主要有熊去氧胆酸(A1)、S-腺苷蛋氨酸(B1)、考来烯胺(B1)、贝特类(B1)和

奥贝胆酸(B1)等,可单用或联用。

7.经上述药物治疗无效者可酌情选用激素和/或免疫抑制剂、紫外线照射、体外白蛋白透析及鼻胆管引流等方法。(C2)

8.胆汁淤积性肝病患者经积极内科治疗无效且 6~12 个月内可能死亡或 MELD $\geq 15$  分应行肝移植评估。(B1)

## 八、遗传性胆汁淤积性肝病

1.囊性纤维化相关的肝病(cystic fibrosis-associated liver disease, CFLD)是一种常染色体隐性遗传性疾病,第 7 染色体长臂上的跨膜转导调节蛋白基因突变引起。表现为肝肿大、肝生化和超声检查异常,可伴有先天性胆汁淤积、脂肪肝变、局灶或多叶性肝硬化<sup>[20-21]</sup>。(1)诊断:CFLD 尚未有明确诊断标准。1/3 患者有肝肿大,其可由 CFLD 或肺心病肝充血所致。ALP、ALT、AST、胆红素和 GGT 持续异常超过  $1.5\times\text{ULN}$  时应当进一步检查以严格评估肝损伤(凝血酶原时间、白蛋白)并排除其他原因的肝病。超声检查发现 CFLD 征象如肝肿大或胆管异常,肝脏内见数量及大小不一的无回声占位病变。腹部 CT 可显示囊肿的大小及残存多少正常肝组织。由于许多患者有局灶性纤维化、肝硬化的存在,肝穿组织学检查意义不大。(2)尚无对 CFLD 有益的治疗药物。予以  $20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  UDCA 显示可持续改善肝生化指标、刺激受损胆管胆汁的分泌、改善组织学指标(2 年以上)和营养状态。该病患者一般寿命长,预后常取决于同时存在的肾囊肿病的严重程度,癌变极少。本病很少需要手术治疗,有急性症状时可在超声指导下穿刺抽液,但囊液可重新产生。当患者日常生活严重受限或者终末期患者可考虑肝移植<sup>[20-22]</sup>。

#### 推荐意见:

9.囊性纤维化相关的肝病(CFLD)诊断基于肝囊性纤维化、肿大、生化指标异常及影像学检出肝脏内数量及大小不一的囊性病变更(C2)。熊去氧胆酸( $20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )可改善 CFLD 肝生化和组织学指标(C1)。日常生活严重受限或者终末期患者行肝移植评估(B1)。

2.FIC:一组常染色体隐性遗传疾病,分别由 ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4、MYO5B 及 USP53 基因突变,直接或间接导致肝细胞毛细胆管转运体异常所致,男女发病率无差异<sup>[8, 13-14]</sup>。该

病以肝内胆汁淤积性黄疸伴严重瘙痒为最常见表现,瘙痒甚至可严重影响生活质量,查体可见明显的皮肤抓痕,胆管造影术显示肝内或肝外胆管通畅。该病多表现为连续的疾病谱,从“良性”BRIC到严重型PFIC,肝组织学表现肝细胞或毛细胆管内胆汁淤积,多不伴胆管增生,可显示肝纤维化,最终发展为肝硬化和肝衰竭;部分病例可呈反复发作的自限性严重瘙痒和胆汁淤积,每次发作可持续数周至数月,然后有数月或数年的无症状,因此称为BRIC。BRIC在发作时肝组织学表现肝细胞或毛细胆管内胆汁淤积,但无明显纤维化;发作间期肝组织学和肝功能正常。最初认为尽管每次BRIC发作很严重,但不会发生进行性肝损伤和肝硬化,然而后来观察到一些所谓的BRIC病例反复发作,同样会进展为终末期肝病。因此目前有提出将“良性”这一词语删除<sup>[4]</sup>。也有作者观察到一些FIC病例仅在婴儿期出现胆汁淤积症,无反复发作,叫做暂时性婴儿胆汁淤积症<sup>[23]</sup>。

由ATP8B1、ABCB11、TJP2、NR1H4、MYO5B及USP53基因突变引起的FIC临床上以低GGT为特征,常从新生儿期起病,血中胆红素和胆汁酸明显升高,而GGT升高不明显(常<100 U/L)<sup>[13-14]</sup>。ATP8B1缺陷病,曾称为FIC 1型,包括PFIC 1型和BRIC 1型,致病机制尚不完全清楚。PFIC 1型又称作Byler病,除胆汁淤积症表现外,还可有腹泻、胰腺炎、发育障碍、听力缺失、甲状腺功能低下等肝外表现。电镜检查显示毛细胆管内有粗颗粒胆汁(Byler胆汁)。ATP8B1缺陷病的基因型和表型关系不密切<sup>[24]</sup>。ABCB11缺陷病,曾称为FIC 2型,包括PFIC 2型和BRIC 2型。PFIC 2型既往称作“Byler综合征”。ABCB11基因编码胆盐输出泵(BSEP),是目前已知人类肝脏毛细胆管膜上唯一负责将胆盐转运进入毛细胆管的转运泵,其缺陷造成胆汁酸蓄积在肝细胞内,引起肝脏炎症和肝细胞巨细胞变。PFIC 2型发生肝癌的风险较大,也可发生胆结石。基因型和表型关系密切<sup>[25-26]</sup>。TJP2基因编码紧密连接蛋白2,参与上皮细胞间和内皮细胞间连接的结构。TJP2缺陷病,又称FIC 4型,严重病例肝组织免疫组化可见TJP2蛋白表达缺失,常导致死亡或需要肝移植才能长期存活。新近发现该病也有明显的基因型表型关系,临床上也可表现为轻重不等的连续表型<sup>[27]</sup>。胆汁酸合成、分泌与代谢受到核受体家族蛋白的精细调节,其中FXR接收胆汁酸信号激活并进行反馈调节,是维持体内

胆汁酸稳态最重要的蛋白。FXR由NR1H4基因编码,NR1H4缺陷病又称FIC 5型。可表现为严重的新生儿胆汁淤积及早发型非维生素K依赖型凝血障碍,迅速发展至终末期肝病,需要早期肝移植才能存活。MYO5B参与细胞内物质运输,在小肠上皮细胞微绒毛面形成、肝细胞毛细胆管面形成过程中至关重要。该基因缺陷有密切的基因型表型相关性,功能完全缺失引起微绒毛包涵体病,该基因功能部分缺失通过一种特殊毒性负性作用导致BSEP不能正确定位而致病,表现为轻重不等的胆汁淤积症谱系,也称FIC 6型<sup>[28]</sup>。USP53编码泛素特异性肽酶53,和TJP2有相互作用。USP53缺陷病除有胆汁淤积外,可伴有听力障碍,严重者会双耳失聪,电镜下观察到肝细胞间的紧密连接结构变长<sup>[29]</sup>。FIC 3型由编码多药耐药蛋白3(MDR3)的ABCB4基因突变所致。MDR3是位于毛细胆管的磷脂转位酶,负责将磷脂酰胆碱从肝细胞内转至毛细胆管中。与其他的FIC不同,FIC 3型患者的GGT通常明显升高,组织学检查除发现门管区炎症和纤维化/肝硬化外,尚有弥漫性胆管增生。FIC 3型可伴发肝内胆石症。近期又有报道在脑信号蛋白7A基因纯合子R148W突变引起PFIC<sup>[30]</sup>。

目前尚无治疗FIC药物,常用治疗方法有UDCA和胆汁酸肠肝循环阻断剂,另外普遍推荐予以补充中链甘油三酯和脂溶性维生素。对于FIC 3型,UDCA可改善生化指标,使部分轻型患者长期无病生存。利福平可缓解瘙痒。对晚期FIC建议肝移植治疗。

#### 推荐意见:

**10. 家族性肝内胆汁淤积症(FIC)**是一组常染色体隐性遗传疾病,以瘙痒和黄疸为主要表现,可表现为轻重不等的谱系(**B1**)。基因检测是确诊的金标准(**B1**)。**FIC 1, 2, 4, 5**和**6**型以低GGT、严重瘙痒为特征,可伴有不同的肝外表现。**FIC 3**型以高GGT为特征。**FIC**尚无有效的治疗方法(**C2**)。熊去氧胆酸可改善部分**FIC 3**型患者肝功能指标(**C2**)。胆汁分流对部分**FIC**患者肝生化指标有益(**C2**)。晚期患者推荐肝移植评估(**B1**)。

**3. Alagille 综合征:**由Notch信号途径中的JAG1或NOTCH2基因突变引起常染色体显性遗传,约94%由JAG1基因突变引起,2.5%由NOTCH2基因突变引起。该病以儿童及青少年高

GGT 和不同程度的肝外脏器(心血管系统、骨骼、肾脏、眼睛和颜面等)受累为特征,估计发病率 1/30 000 至 1/70 000 之间,基因型和表型无明显关系<sup>[31-32]</sup>。肝活检病理发现小叶间胆管减少或缺乏曾被认为是该病的最重要特征,但少部分患者可无小叶间胆管减少或缺乏,甚至在疾病早期可有小叶间胆管增生。诊断标准为符合下列之一:(1)肝组织学检查发现小叶间胆管减少或缺乏时,满足主要临床特征(包括慢性胆汁淤积、心脏杂音、蝴蝶椎骨、眼睛异常、肾脏异常和特征性的面容)中至少 3 项;(2)无肝脏组织学小叶间胆管减少或缺乏证据时,满足主要临床特征(见上)至少 4 项;(3)有明确该病家族史,或发现基因突变,满足至少 2 项主要临床特征。Alagille 综合征缺乏满意的治疗方法,主要是对症处理(UDCA、阻断胆汁酸肠肝循环药物)和脂溶性维生素补充。近期 FDA 已批准 LIRVMARI(Maralixibat)口服溶液用于治疗 1 岁及以上的 Alagille 综合征患者的胆汁淤积性瘙痒,LIRVMARI 是一种回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)抑制剂,阻断胆汁酸肠肝循环<sup>[33]</sup>。

#### 推荐意见:

**11. Alagille 综合征**主要发生于儿童及青少年,由 JAG1 或 NOTCH2 基因突变导致小叶间胆管减少,从而引起胆汁淤积伴瘙痒,及心血管系统、眼、骨骼、面部异常为特征多系统损害,以对症和支持治疗为主。(C2)

#### 九、妊娠肝内胆汁淤积(ICP)

发病机制涉及多种因素,遗传、激素和环境因素起重要作用。患 ICP 后经母体流向胎儿的胆汁酸增加,表现为胆汁酸在羊水、脐带血和胎粪中升高。孪生妊娠时 ICP 发病率增高以及大剂量服用避孕药和孕酮可诱发 ICP 支持激素在该病发生中起关键作用<sup>[34-35]</sup>。同一家族成员 ICP 发病率增加以及种族间的差异说明了遗传因素的作用。最近遗传学研究鉴定出毛细胆管转运蛋白基因变异体(ABCB4、ABCB11、ABCC2 和 ATP8B1)和某些 ICP 患者调节物(FXR)。妊娠过程中,当激素和其他底物超过毛细胆管转运体转运能力时,毛细胆管转运体轻度功能不全就能诱发胆汁淤积。因此如产后胆汁淤积(伴有 GGT 水平升高)持续存在,可考虑进行 ABCB4 等突变分析。

1. 诊断:胆汁淤积出现于妊娠晚期,在分娩后

自发地迅速改善。特征为:(1)妊娠期严重瘙痒(多数起始于妊娠第 2 或第 3 阶段);(2)ALT 和空腹胆汁酸和甘胆酸升高;(3)产后(4~6 周内)症状和体征自发缓解<sup>[34-36]</sup>。瘙痒导致孕妇不适和烦恼,ICP 也增加早产和胎儿猝死风险。一般预后较好,但黄疸久者,因缺乏维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、X,产时可发生大出血。本症对胎儿影响较大,发生胎儿宫内窘迫、早产和死胎的危险性相对较高。ICP 可根据临床表现结合甘胆酸及总胆汁酸(TBA) 2 个指标,血甘胆酸升高  $\geq 10.75 \mu\text{mol/L}$  或 TBA 升高  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  可诊断,产后肝生化指标完全正常后可确诊。ABCB4 变异的 ICP 患者 GGT 水平增高,否则 GGT 正常。10%~15% 患者血清结合胆红素中度升高出现轻度黄疸。ICP 诊断要求排除其他疾病,且通过产后访视复查做出最后诊断。肝活组织检查通常是非必需的。

妊娠期肝生化指标异常除 ICP 外,尚需考虑先兆子痫、HELLP 综合征和妊娠急性脂肪肝<sup>[4]</sup>,这 3 种疾病有相当多的重叠。先兆子痫是妊娠期血压升高的基础上出现脏器损害,脏器损害是多方面的,比较常见的是肾脏损害,孕妇表现为尿蛋白阳性。还会造成肝生化指标异常、血小板下降和溶血等。HELLP 综合征以溶血、肝酶升高和血小板减少( $< 50 \times 10^9/L$ )为特点,是妊娠期高血压疾病的严重并发症,多数发生在产前,胆红素  $< 85 \mu\text{mol/L}$ ,影像学显示肝坏死、血管瘤、肝破裂。妊娠急性脂肪肝是一种妊娠晚期的急性肝脂肪变,大多累及年轻初产妇,多在妊娠最后 3 个月内或产后早期发生,起病急骤,预后凶险,临床表现如同急性重型肝炎,表现为急性肝功能衰竭,常伴有肾功能衰竭,影像学显示肝脏脂肪变。

2. 治疗:UDCA 可作为治疗 ICP 一线药物,可改善 67%~80% ICP 患者瘙痒和肝生化指标<sup>[34-36]</sup>。SAmE 疗效逊于 UDCA,但有附加效果。如果经数天 UDCA 标准治疗后瘙痒无适当减轻,可选择 SAmE 或考虑利福平。药物治疗同时还注意产科情况。强调治疗过程中加强胎儿监护,把握终止妊娠时机,对降低围生儿死亡率具有重要意义。妊娠 35 周后,若出现病情进展、宫缩不能抑制、胎动异常、胎心率变异或应激试验无反应、羊水胎粪污染等,应把握时机,积极终止妊娠<sup>[4]</sup>。

#### 推荐意见:

**12. 妊娠肝内胆汁淤积诊断依据:**(1)妊娠期瘙



痒;(2)血清 ALT 水平以及空腹胆汁酸和甘胆酸水平升高;(3)除外其他原因的肝功能异常或瘙痒。产后肝生化指标完全正常后可确诊。(B2)

13.熊去氧胆酸和S-腺苷蛋氨酸可用于妊娠第二或第三期有胆汁淤积且有症状的患者,可缓解瘙痒并能改善肝生化指标(B1),但尚无胎儿保护和减少并发症的方法。(C2)

## 十、肝外表现及处理

### (一)瘙痒

一种仅有皮肤不快感觉而无原发性皮肤损害的症状,这种感觉无论在性质、持续性及定位均不同于触觉和痛觉。瘙痒的存在本身无预后价值,并不反映疾病内在的严重程度。瘙痒的发病机制尚不清楚,大多数认为与血清自分泌运动因子(autotaxin, ATX)活性增加和溶血磷脂酸形成有关。此外,胆汁酸盐、内源性阿片肽、5-羟色胺(5-HT)、感觉神经元的过度兴奋、雌激素和孕激素、肝肠瘙痒原改变、遗传因素等也相关<sup>[37-38]</sup>。瘙痒与胆汁淤积的关系说明引起瘙痒的物质是在胆汁中正常排泄的某些物质。肝细胞衰竭时瘙痒消失表明引起瘙痒的物质是由肝细胞产生,而血清胆酸依然很高<sup>[4]</sup>。

瘙痒的严重度评分有下列3种<sup>[38-39]</sup>:(1)视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS):瘙痒严重性按皮肤抓痕分为:抓痕、斑块、结节和/或疤痕,根据轻中重程度分别评分0~3(4)级,总分从0分无瘙痒到10分严重瘙痒;(2)瘙痒严重程度量表(itch severity scale, ISS)包括频率、睡眠、心情、性欲、性功能、李克特量表(likert scale)评估瘙痒强度、瘙痒涉及的体表面积7项,总评分范围可以从0分无瘙痒到21分即最严重的瘙痒;(3)半定量评估瘙痒:根据瘙痒频率分为4个阶段:偶尔瘙痒、无临床症状的每天间断性瘙痒、出现临床症状的每天间断性瘙痒和持续性瘙痒。多个药物可以单独或者联合应用治疗瘙痒,包括考来烯胺、抗组胺药、孕烷X受体激动剂、阿片受体拮抗剂、5-HT受体拮抗剂等。考来烯胺作为胆汁淤积性瘙痒的一线治疗药物<sup>[5, 40]</sup>。治疗瘙痒推荐剂量是4 g/d,最大不超过16 g。注意应与其他药物(尤其是熊去氧胆酸)间隔4~6 h服用以避免影响其他药物的吸收。熊去氧胆酸也可采用顿服的给药方式,避免消胆胺对药物吸收的影响。孕烷X受体激动剂利福平可改变瘙痒原的代谢,下调ATX减少溶血磷脂酸的生成,减

轻瘙痒症状而作为二线治疗药物,尤其是考来烯胺不耐受或治疗效果不著的患者<sup>[41]</sup>。利福平开始一般以150 mg/d单剂口服,有效后继续服用。如无效,可隔周阶梯增加剂量至600 mg/d。利福平治疗美沙酮(一种镇痛药)成瘾患者时可引起阿片戒断反应,因此利福平可能存在阿片拮抗作用,进而缓解胆汁淤积性瘙痒。利福平应用后患者尿色变红,还可出现中毒性肾损害、肝毒性,偶有溶血发生。由于利福平有潜在的肝损害,用药期间必须密切监测肝生化指标。口服阿片受体拮抗剂纳曲酮25~50 mg/d作为三线治疗瘙痒的药物,少数患者可有恶心、呕吐、轻度疼痛等副作用。纳曲酮的代谢产物可以在失代偿性肝病患者体内积聚,因此这些患者使用此药时需谨慎。这类药物应先小剂量使用,再逐渐提高剂量,以免引起类似麻醉药的戒断作用。如上述药物均无效也可应用选择性5-HT再摄取抑制剂舍曲林治疗,作为四线治疗药物,初始剂量一次50 mg/d,数周后增加至100 mg/d<sup>[40]</sup>。近年来,紫外线照射、体外白蛋白透析和鼻胆管引流也用于改善胆汁淤积性瘙痒,并获得较好的疗效。应用药物和其他方法疗效不佳的顽固性瘙痒患者建议进行肝移植评估。

### 推荐意见:

14.考来烯胺是治疗瘙痒一线药物,推荐剂量是4 g/d,最大剂量不超过16 g/d。注意应与其他药物(尤其是熊去氧胆酸)间隔4~6 h服用以避免影响其他药物的吸收(B2)。

15.利福平为瘙痒治疗二线药物,开始一般以150 mg/d单剂口服,有效后继续服用。如无效,可隔周阶梯增加剂量至300 mg/d。利福平有潜在的肝损害,用药期间必须密切监测肝生化指标(C2)。

16.口服阿片受体拮抗剂纳曲酮为瘙痒治疗三线药物,先小剂量口服25 mg/d,无效后再逐渐提高剂量至50 mg/d,以免引起类似麻醉药的戒断作用(C1)。

17.选择性5-HT再摄取抑制剂舍曲林为瘙痒治疗四线药物,初始剂量50 mg/d,数周后可增加至100 mg/d(C2)。

18.瘙痒经上述药物治疗无效者可考虑选用紫外线照射、体外白蛋白透析及鼻胆管引流等方法(C2)。药物和其他方法疗效不佳的严重瘙痒患者考虑肝移植。(C2)



## (二) 疲劳

胆汁淤积患者常常有疲劳症状,尤其是PBC,可出现于70%~80%的慢性胆汁淤积患者<sup>[4]</sup>。疲劳是一个复杂的症状,包括持续的衰竭感觉,正常工作能力缺失,心理和生理功能的下降。由于其是非特异性症状,目前常用疲劳影响评分(fatigue impact score, FIS)或PBC-40等方法评估,目前对疲劳的发病机制依旧不清楚,也无有效的治疗方法<sup>[42-43]</sup>。治疗前需排除患者的贫血、糖尿病、甲状腺功能减退、肾和肾上腺功能不全及抑郁等表现。目前可能的治疗方法和药物有选择性5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂如昂丹司琼、阿片受体拮抗剂和中枢神经兴奋药莫达非尼等治疗,莫达非尼起始剂量100 mg,根据患者耐受情况和对药物的反应逐渐增加剂量到200 mg,但其疗效有待进一步研究证实。UDCA是PBC治疗的有效药物,对伴随的疲劳症状无明显的改善作用。肝移植也不能降低疲劳的发生,甚至在肝移植1年后,疲劳仍是患者痛苦的症状,尽管疲劳程度减轻。提倡健康的生活方式,包括保证足够的睡眠、有规律的锻炼、戒酒和晚上戒咖啡等都有好处。抗抑郁药可以部分减轻抑郁患者的疲劳。

## (三) 黄色瘤

常见于慢性胆汁淤积患者,扁平或略高出皮肤表面、黄色、柔软,通常见于眼周,也可见于掌褶、乳房下和颈部、胸部和后背。其发生与血脂水平相关,通常胆固醇需超过4.5 g/L以上才会出现。在黄疸消退或晚期肝细胞衰竭时,如果胆固醇水平下降,这些表现可消失。黄色瘤不需要特殊处理。

## (四) 脂代谢紊乱

胆汁淤积患者由于胆汁酸增高而抑制胆固醇的代谢,常存在脂质紊乱,患者胆固醇和甘油三酯均可升高;目前尚无证据表明它可增加动脉粥样硬化的危险性。通常不需要降脂治疗,他汀和贝特类药物可安全用于胆汁淤积性肝病患者伴有脂代谢紊乱的患者<sup>[44]</sup>,考来烯胺有改善血脂异常作用。

## (五) 脂肪泻

胆汁淤积后肠道内缺乏足够的胆盐,导致脂肪性食物及脂溶性维生素(A、D、E和K)消化吸收障碍。脂肪泻与黄疸深度成正比,表现为大便量大、松软、油质过多,便灰白,有异味。

## 推荐意见:

**19. 胆汁淤积性疲劳需排除患者贫血、糖尿病、**

甲状腺功能减退、肾和肾上腺功能不全及抑郁等表现。建议保证足够睡眠、规律锻炼、戒酒和晚上戒咖啡(C2)。选择性5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂如昂丹司琼、阿片受体拮抗剂和中枢神经兴奋药莫达非尼(100~200 mg/d)等有一定疗效(C2)。抗抑郁药可以部分减轻抑郁患者的疲劳(C2)。肝移植对疲劳改善无明显作用(C2)。

**20. 黄色瘤不需要特殊处理(B2)。**他汀和贝特类药物可用于伴有脂代谢紊乱的患者,考来烯胺有改善血脂异常作用(B2)。

## (六) 肝性骨营养不良

骨骼疾病是慢性肝脏疾病的并发症,可发生骨骼疼痛和骨折,发生机制为骨质疏松和骨软化。骨质疏松存在骨基质和矿物质丢失,骨软化存在类骨质的矿化缺陷。骨质疏松诊断基于应用双能X线吸收测量仪(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)测定骨矿物质密度(bone mineral density, BMD)<sup>[45, 45]</sup>。参照世界卫生组织推荐的诊断标准,DEXA测定骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值不足1个标准差属正常(T值 $\geq -1.0$  SD);降低1~2.5个标准差为骨量低下或骨量减少( $-2.5$  SD $<$ T值 $< -1.0$  SD);降低程度等于或大于2.5个标准差为骨质疏松(T值 $\leq -2.5$  SD)。骨质疏松治疗包括健康的生活方式、补充钙剂和维生素D以及药物干预。我国营养协会推荐成人每日钙摄入量800 mg(元素钙);绝经后妇女和老年人每日钙摄入量推荐量为1 000 mg。维生素D成年人推荐剂量为200 IU/d;老年人因缺乏日照以及摄入和吸收障碍,故推荐剂量为400~800 IU/d,维生素D用于治疗骨质疏松时,剂量应该为800~1 200 IU/d,流行病学资料支持补钙(1 000~1 200 mg/d)和增加维生素D(400~800 IU/d)摄入,这可减少或逆转骨质自然丢失的速度。激素替代疗法对绝经后的女性有效,由于存在诱发肝细胞癌的风险,男性患者应避免使用睾酮。研究证据支持使用二膦酸盐类(如阿仑膦酸盐70 mg/周或伊班膦酸盐150 mg/月或其他同类药物)可治疗和预防骨质疏松。每年骨矿密度测量可用于骨质疏松治疗和随访。

## (七) 脂溶性维生素缺乏

胆汁淤积时肝脏分泌胆汁到小肠障碍,肠内胆盐减少,可出现脂溶性维生素缺乏和脂肪泻,因此需要适当补充脂溶性维生素<sup>[45]</sup>。如凝血酶原时间延长,肌注维生素K(10 mg/d),直至正常。因维生素



A 所致的夜盲,口服维生素 A 25 000~50 000 IU/d。维生素 E 缺乏少见,有报道在儿童可见,表现为小脑共济失调、后索功能障碍、末梢神经病变和视网膜变性,可口服予以补充。建议测定血液脂溶性维生素的水平以指导其补充的需要,但目前尚没有得到普遍使用和推广。

#### 推荐意见:

**21. 建议患者补充钙及维生素 D 预防骨质疏松。成人每日钙摄入量 800 mg; 绝经后妇女和老年人每日钙摄入推荐量为 1 000 mg。维生素 D 的成年人推荐剂量为 200 IU/d; 老年人推荐剂量为 400~800 IU/d (C1)。二磷酸盐类(如阿仑膦酸盐 70 mg/周或伊班膦酸盐 150 mg/月或其他同类药物)可治疗和预防骨质疏松(C2)。每年骨密度测量可用于骨质疏松治疗和随访(C2)。**

**22. 注意脂溶性维生素的监测和补充。凝血酶原时间延长,注射维生素 K1 10 mg/d (B1)。维生素 A 所致的夜盲,口服维生素 A 25 000~50 000 IU/d (C1)。维生素 E 缺乏少见,可口服予以补充 10~100 mg/d (C2)。**

#### 十一、待解决的问题

尽管近年来在胆汁淤积性肝病的诊断和治疗方面有不少进展,但该领域仍面临诸多问题和挑战。在基础研究方面,有关胆汁淤积的发生机制尤其是其分子机制、胆汁酸转运蛋白遗传和变异对胆汁淤积发生和发展的影响、胆汁淤积中胆汁酸成分对肝脏及全身的影响如何有待进一步研究;PBC 和 PSC 是最重要的胆汁淤积性肝病,其病因尚未阐明,UDCA 是 PBC 的主要药物,但对应答不佳的患者治疗仍有不少未满足的需求,PSC 尚未有有效的治疗药物。胆汁淤积性肝病的流行病学、诊断标志物和诊断标准尚需进一步完善和验证;治疗上尚需要更有效的药物和方法等。

**执笔人:**陆伦根;蔡晓波;王建设;曲颖;尤红;马雄;韩英;南月敏;徐小元;段钟平;魏来;贾继东;庄辉

**指南制定专家(以姓氏拼音排序):**蔡晓波(上海交通大学附属第一人民医院消化内科);陈莎(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心);陈煜(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心);陈红松(北京大学人民医院肝病研究所);崔丽娜(空军军医大学第一附属医院消化内科);董加强(空军军医大学第一附属医院消化内科);窦晓光(中国医科大学附属盛京医院感染科);段维佳(首都医科大学附属

北京友谊医院肝病中心);段钟平(首都医科大学附属佑安医院肝病中心);郭长存(空军军医大学第一附属医院消化内科);郭冠亚(空军军医大学第一附属医院消化内科);韩涛(天津市第三中心医院肝病科);韩英(空军军医大学第一附属医院消化内科);侯金林(南方医科大学南方医院感染内科);胡鹏(重庆医科大学附属第二医院感染科);宦怡(空军军医大学第一附属医院放射影像科);贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心);孔媛媛(首都医科大学附属北京友谊医院国家消化系统疾病临床医学研究中心方法学平台);李杰(北京大学医学部基础医学院病原生物学系);李军(江苏省人民医院感染病科);李淑香(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心);李增山(空军军医大学第一附属医院病理科);令狐恩强(解放军总医院第一医学中心消化内科);刘家云(空军军医大学第一附属医院检验科);刘景丰(福建医科大学孟超肝胆医院肝胆外科);刘燕敏(首都医科大学附属北京佑安医院肝病科);刘迎娣(解放军总医院第一医学中心消化内科);陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院消化内科);罗新华(贵州省人民医院感染科);吕婷婷(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心);马雄(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科);苗琪(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科);南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科);曲颖(上海交通大学附属第一人民医院消化内科);任红(重庆医科大学第二医院传染科);任万华(山东省立医院感染性疾病科);尚佳(河南省人民医院感染性疾病科);尚玉龙(空军军医大学第一附属医院消化内科);时永全(空军军医大学第一附属医院消化内科);唐承薇(四川大学华西医院消化内科);王建设(复旦大学附属儿科医院感染科);王婧雯(空军军医大学第一附属医院药剂科);王绮夏(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科);魏来(北京大学人民医院肝病科);吴浩(四川大学华西医院消化内科);徐小元(北京大学第一医院感染疾病科);阎明(山东大学齐鲁医院消化内科);杨东亮(华中科技大学同济医学院附属协和医院感染科);杨永峰(南京市第二医院肝病科);杨绍旭(空军军医大学第一附属医院肝胆外科);尤红(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心);张欣欣(上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科);张跃新(新疆医科大学第一附属医院感染科);赵景民(解放军总医院第五医学中心病理科);赵守松(蚌埠医学院第一附属医院感染病科);赵新颜(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心);郑林华(空军军医大学第一附属医院消化内科);周新民(空军军医大学第一附属医院消化内科);庄辉(北京大学医学部基础医学院病原生物学系)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**志谢** 以下专家参加本指南制定的讨论,并提出了富有建设性的意见和建议,在此特别志谢(以姓氏拼音排序):安纪红(内蒙古自治区人民医院感染科);邓国宏(陆军军医大学第一附属医院传染科);黄燕(中南大学湘雅医院传染科);黄绿(北京清华长庚医院肝胆内科);李荣宽(大连医科大学附属二院感染科);李树臣(哈尔滨



医科大学第二附属医院传染科);陆海英(北京大学第一医院传染科);石荔(西藏自治区人民医院感染科);苏明华(广西医科大学第一附属医院感染科);温立志(南昌大学第二附属医院消化内科);吴彪(海南省人民医院感染科);徐京杭(北京大学第一医院肝病科);杨丽(四川大学华西医院消化内科);杨积明(天津市第二人民医院(原:天津市传染病医院)感染科);杨晋辉(昆明医科大学第二附属医院消化内科);张缙云(山西医科大学第一医院传染科);周璐(天津医科大学总医院消化内科);周永健(广州市第一人民医院消化内科);祖红梅(青海省第四人民医院传染科)

### 参 考 文 献

- [1] Kuntz K, Kuntz HD. Cholestasi. *Hepatology: principles and practice*[M]. 2nd ed. Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006:227-242.
- [2] Wu H, Chen C, Ziani S, et al. Fibrotic events in the progression of cholestatic liver disease[J]. *Cells*, 2021, 10(5):1107. DOI: 10.3390/cells10051107.
- [3] 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.胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12):924-933. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.004.
- [4] Sherlock S, Dooley J. Cholestasis[M]//Sherlock S, Dooley J. *Disease of the liver and biliary system*. 11th ed. Oxford, England: Blackwell Publishing, 2002:219-240.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(2): 237-267. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- [6] Burt A, Portmann B, Ferrell L. *MacSween's pathology of the liver*[M]. 6th ed. London, England: Churchill Livingstone Elsevier, 2012:503-562.
- [7] Lefkowitz JH. *Scheuer's Liver biopsy interpretation*. 9th ed. New York, USA: Elsevier, 2016:53.
- [8] Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic liver diseases: A primer for generalists and subspecialists[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(10):2263-2279. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.01.015.
- [9] Bortolini M, Almasio P, Bray G, et al. Multicentre survey of the prevalence of intrahepatic cholestasis in 2520 consecutive patients with newly diagnosed chronic liver disease[J]. *Drug Invest*, 1992, 4 Suppl 4:83-89.
- [10] Xie W, Cao Y, Xu M, et al. Prognostic significance of elevated cholestatic enzymes for fibrosis and hepatocellular carcinoma in hospital discharged chronic viral hepatitis patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):10289. DOI: 10.1038/s41598-017-11111-5.
- [11] 曹甸甸,高月求,张文宏,等.基于上海市住院慢性肝病患者胆汁淤积患病率的调查研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(8): 569-573. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2015.08.003.
- [12] Siddique A, Kowdley KV. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase[J]. *Clin Liver Dis*, 2012, 16(2):199-229. DOI: 10.1016/j.cld.2012.03.012.
- [13] Reichert MC, Hall RA, Krawczyk M, et al. Genetic determinants of cholangiopathies: Molecular and systems genetics[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt B): 1484-1490. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.07.029.
- [14] Vitale G, Gitto S, Vukotic R, et al. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(7):922-933. DOI: 10.1016/j.dld.2019.04.013.
- [15] Pieters A, Gijbels E, Cogliati B, et al. Biomarkers of cholestasis[J]. *Biomark Med*, 2021, 15(6): 437-454. DOI: 10.2217/bmm-2020-0691.
- [16] Geller S, Petovic LM. *Evaluation of cholestasis*[M]// *Biopsy interpretation of the liver*. 2nd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 404-416.
- [17] Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited[J]. *Hepatology*, 2002, 36(3): 525-531. DOI: 10.1053/jhep.2002.36088.
- [18] Appanna G, Kallis Y. An update on the management of cholestatic liver diseases[J]. *Clin Med (Lond)*, 2020, 20(5): 513-516. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0697.
- [19] Wagner M, Fickert P. Drug therapies for chronic cholestatic liver diseases[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 503-527. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021059.
- [20] Fabris L, Fiorotto R, Spirli C, et al. Pathobiology of inherited biliary diseases: a roadmap to understand acquired liver diseases[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8):497-511. DOI: 10.1038/s41575-019-0156-4.
- [21] Staufer K. Current treatment options for cystic fibrosis-related liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8586. DOI: 10.3390/ijms21228586.
- [22] Boëlle PY, Debray D, Guillot L, et al. Cystic fibrosis liver disease: outcomes and risk factors in a large cohort of french patients[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1648-1656. DOI: 10.1002/hep.30148.
- [23] Li LT, Li ZD, Yang Y, et al. ABCB11 deficiency presenting as transient neonatal cholestasis: Correlation with genotypes and BSEP expression[J]. *Liver Int*, 2020, 40(11):2788-2796. DOI: 10.1111/liv.14642.
- [24] Li L, Deheragoda M, Lu Y, et al. Hypothyroidism associated with ATP8B1 deficiency[J]. *J Pediatr*, 2015, 167(6):1334-1339.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.037.
- [25] Li LT, Li ZD, Yang Y, et al. ABCB11 deficiency presenting as transient neonatal cholestasis: Correlation with genotypes and BSEP expression[J]. *Liver Int*, 2020, 40(11):2788-2796. DOI: 10.1111/liv.14642.
- [26] van Wessel D, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1):84-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.007.
- [27] Zhang J, Liu LL, Gong JY, et al. TJP2 hepatobiliary disorders: Novel variants and clinical diversity[J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(2):502-511. DOI: 10.1002/humu.23947.
- [28] Qiu YL, Gong JY, Feng JY, et al. Defects in myosin VB are associated with a spectrum of previously undiagnosed low  $\gamma$ -glutamyltransferase cholestasis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(5):1655-1669. DOI: 10.1002/hep.29020.
- [29] Zhang J, Yang Y, Gong JY, et al. Low-GGT intrahepatic cholestasis associated with biallelic USP53 variants: Clinical, histological and ultrastructural characterization [J]. *Liver Int*, 2020, 40(5): 1142-1150. DOI: 10.1111/liv.14422.
- [30] Pan Q, Luo G, Qu J, et al. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(11):



- e14563. DOI: 10.15252/emmm.202114563.
- [31] Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10311): 1581-1592. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3.
- [32] Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis[J]. *Hepatology*, 1999, 29(3): 822-829. DOI: 10.1002/hep.510290331.
- [33] Shneider BL, Spino C, Kamath BM, et al. Placebo-controlled randomized trial of an intestinal bile salt transport inhibitor for pruritus in alagille syndrome [J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(10): 1184-1198. DOI: 10.1002/hep4.1244.
- [34] Floreani A, Gervasi MT. New insights on intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Clin Liver Dis*, 2016, 20(1): 177-189. DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.010.
- [35] Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a review of diagnosis and management[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2018, 73(2): 103-109. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000524.
- [36] Smith DD, Rood KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2020, 63(1): 134-151. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000495.
- [37] Langedijk J, Beuers UH, Oude Elferink R. Cholestasis-associated pruritus and its pruritogens[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 639674. DOI: 10.3389/fmed.2021.639674.
- [38] Patel SP, Vasavda C, Ho B, et al. Cholestatic pruritus: Emerging mechanisms and therapeutics[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(6): 1371-1378. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.035.
- [39] Bergasa NV, Jones EA. Assessment of the visual analogue score in the evaluation of the pruritus of cholestasis[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(3):203-207. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00001.
- [40] Thébaut A, Habes D, Gottrand F, et al. Sertraline as an additional treatment for cholestatic pruritus in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(3): 431-435. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001385.
- [41] Webb GJ, Rahman SR, Levy C, et al. Low risk of hepatotoxicity from rifampicin when used for cholestatic pruritus: a cross-disease cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(8): 1213-1219. DOI: 10.1111/apt.14579.
- [42] Phaw NA, Leighton J, Dyson JK, et al. Managing cognitive symptoms and fatigue in cholestatic liver disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(3): 235-241. DOI: 10.1080/17474124.2021.1844565.
- [43] Swain MG, Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches[J]. *Liver Int*, 2019, 39(1):6-19. DOI: 10.1111/liv.13919.
- [44] Dubrovsky A, Bowlus CL. Statins, fibrates, and other peroxisome proliferator-activated receptor agonists for the treatment of cholestatic liver diseases[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2020, 16(1):31-38.
- [45] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1):172-193. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.

·读者·作者·编者·

## 什么样的临床研究需要注册

目前,临床研究注册的要求是,前瞻性随机对照研究必须在研究开始前注册,观察性研究目前尚无统一要求,但有需要注册的趋势。该规定自2004年开始实行,但我国学者在临床研究注册方面的意识较薄弱,须进一步加强。国际认可的临床研究注册网站均为免费注册,美国、澳大利亚、英国、日本及中国均有国际认可的注册网站。

WHO国际临床试验注册平台一级注册机构:澳大利亚-新西兰注册中心(ANCTR)、中国临床试验注册中心(ChiCTR)、印度临床试验注册中心(CTRIndia)、英国ISRCTN、伊朗临床试验注册中心(IranCTR)、斯里兰卡临床试验注册中心(SLCTR)、荷兰临床试验注册中心(NLCTR)、德国临床试验注册中心(GCTR)、日本临床试验注册协作网(JRCTR)、美国临床试验注册中心(ClinicalTrial.gov)、泛非临床试验注册中心(PACTR)、拉美临床试验注册中心(LACTR)等。

我国一级注册机构是中国临床试验注册中心(www.chictr.org)。2005年10月中国临床试验注册中心开始正式接受临床试验注册。要求:所有在人体中和采用取自人体的标本进行的研究,包括各种干预措施的疗效和安全性的有对照或无对照试验(如随机对照试验、病例-对照研究、队列研究及非对照研究)、预后研究、病因学研究以及包括各种诊断技术、试剂、设备的诊断性试验,均需注册并公告。中国临床试验注册中心为非营利机构,一律免费注册。具体的注册程序请登录我国的一级注册机构网站(<http://www.chictr.org/cn/registry.aspx>)见详细介绍。