



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.001

· 综述与讲座 ·

疑难胆汁淤积性肝病的临床诊断思路

陈淑如 崇雨田 李新华

[摘要] 胆汁合成缺陷、跨膜转运障碍和(或)排泄阻塞均可造成胆汁淤积,其病因涉及多个方面,通过影像学检查甄别肝内外胆汁淤积症,缩窄鉴别诊断范围,结合常见和少(罕)见病因的特征和诊断标准进行全面排查,才能作出准确的诊断。对于疑难胆汁淤积性肝病,尤其是遗传代谢性疾病所致的胆汁淤积症,可通过肝外表现和“预警”指征进行快速识别,综合病理检查、基因检测等结果,明确诊断,为进行精准的治疗提供依据。

[关键词] 疑难肝病; 胆汁淤积; 遗传; 黄疸; 门脉高压

[中图分类号] R575 **[文献标识码]** A

胆汁合成缺陷、跨膜转运障碍和(或)排泄阻塞均可造成胆汁淤积,病变部位从肝细胞、毛细胆管到各级胆管,病因涉及感染、免疫损伤、药物毒素、内分泌异常、良恶性浸润、遗传代谢等多个方面,且常有复杂的肝外表现,需要进行临床识别和系统分析,能作出准确的诊断。本文对胆汁淤积的鉴别诊断思路进行归纳综述,并对疑难胆汁淤积性肝病的病因进行系统分析。

一、识别以胆汁淤积为主的肝损伤类型

肝病患者常以转氨酶升高、黄疸、肝衰竭、肝硬化、门脉高压、肝肿大、肝占位、孤立生化学指标异常等模式就诊,区分肝损伤类型,有助于进行下一步的病因分析。以胆汁淤积为主的肝损伤类型在临床症状和体征方面,更常表现为疲劳、皮肤瘙痒、大便颜色变浅、肝肿大、骨质疏松和黄色瘤,伴或不伴黄疸。生化指标方面,建议碱性磷酸酶(ALP)水平 > 1.5 倍正常参考值范围上限(ULN)且 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)水平 > 3 倍 ULN 时,可诊断胆汁淤积性肝病^[1]。ALP 和 γ -GT 水平同时升高的临床价值在于确定 ALP 水平升高的器官来源,较大程度地排除了非肝源性孤立性血 ALP 水平升高。但胆汁淤积性肝病的诊断不能拘泥于 ALP 和 γ -GT 水平同时升高,部分胆汁淤积性肝病可表现为 ALP 水平轻度升高且 γ -GT 水平正常或降低,如原发性胆汁性胆管炎(PBC)的疾病早期阶段、家族性肝内胆汁淤积症(3 型除外)、胆汁酸合成缺陷、浸润性疾病

病等。此时, $ALP \geq 2$ 倍 ULN, R 值 $[(ALT \text{ 实测值}/ALT \text{ ULN}) / (ALP \text{ 实测值}/ALP \text{ ULN})] \leq 2$ ^[2] 可将这部分疾病划分至胆汁淤积为主的肝损伤类型。其他生化指标改变,如胆汁酸升高、高胆固醇血症和高直接胆红素血症反映了血清中胆汁成分的潴留。组织学方面,急性和慢性(病程 > 6 个月)胆汁淤积存在基本病理改变^[3]。急性胆汁淤积(胆红素淤积)可见毛细胆管内胆栓,伴或不伴肝细胞和 kuffer 细胞淤胆,于肝腺泡 3 区最为明显,区胆管和段胆管以上的急性大胆管梗阻可见胆汁湖形成和胆汁梗死。慢性胆汁淤积(胆盐淤积)可见汇管区周围肝细胞羽毛样变, Mallory-Denk 小体形成,细胞内铜或铜相关蛋白沉积,形成疏松水肿带(“空晕”征),伴纤维化,甚至形成七巧板样肝硬化改变。综合以上特点,识别出胆汁淤积为主的肝损伤类型,下一步再进行具体病因的鉴别诊断。

二、基于影像学检查,甄别肝外胆汁淤积

胆汁淤积按照发生部位分为肝外胆汁淤积(直径 > 100 μm 的各级胆管)和肝内胆汁淤积(直径 $\leq 100 \mu\text{m}$ 各级胆管和肝细胞)^[4]。肝外胆汁淤积通过彩超、CT、磁共振胰胆管造影(MRCP)、经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)或胆道闪烁显像等影像学检查,可发现胆管扩张、狭窄、闭锁、炎症、畸形和占位等病变特征,有效地缩小了鉴别诊断范围。部分疾病同时累及肝内外胆管,但由于肝外胆管的病变特征同样可通过影像学甄别,因此,将这部分病变在肝外胆汁淤积中进行描述。

1. 肝外胆汁淤积

肝外胆汁淤积的病因相对单一,新生儿胆汁淤积需重点识别胆道闭锁,早期进行 Kasai 手术治疗,减少

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2018YFC1315400);中山大学临床医学研究 5010 计划培育项目(2018024)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院感染性疾病科

通讯作者:李新华, E-mail: ironman_nhd@163.com

或延迟肝移植手术。成人肝外胆汁淤积的最常见病因是结石病和恶性梗阻(包括肝胆道和胰腺肿瘤、肝门部淋巴结压迫等),其中结石病合并的基础疾病易被漏诊:(1)溶血性疾病相关的结石症:如地中海贫血、遗传性球形红细胞增多症、镰状细胞病、丙酮酸激酶缺乏症等慢性溶血性疾病,并发急性梗阻或炎症时可表现为胆汁淤积,而平素则具有网织红细胞计数和比例升高、伴或不伴贫血、红细胞体积分布宽度增大、铁超载、脾肿大和高间接胆红素血症等特征^[5],可被临床识别;(2) Gilbert 综合征:常于青少年时期出现反复发作性黄疸,劳累、饥饿、感染、药物为常见诱因,生化学指标呈高间接胆红素血症,合并慢性溶血性疾病时,胆道结石症发生率更高^[6];(3) ABCB4 基因缺陷病:ABCB4 基因编码 MDR3 蛋白,跨膜转运卵磷脂,ABCB4 基因缺陷时,胆汁中磷脂浓度降低,低磷脂相关胆石症的发生风险增加。ABCB4 基因缺陷疾病谱广,且同一家系可有不同的临床表征^[7],因此,直系家属罹患结石病、妊娠期肝内胆汁淤积症、药物性肝损伤和肝硬化的家族史为该病的重要诊断线索。上述基础疾病相关结石症具有发病年龄小、胆囊切除术后复发、直系家属罹患胆石病等临床特征,可作为“预警”指征。

2. 肝内外均可累及的胆汁淤积

免疫、感染、药物、遗传缺陷等多种病因可导致肝内外胆管损伤,不能严格定位为肝外或肝内胆汁淤积,常见病因包括:(1)原发性硬化性胆管炎(PSC):PSC 以肝内、外胆管慢性炎症和纤维化为特征,导致多灶性胆管狭窄,狭窄上游胆管继发节段性扩张,典型病例在 MRCP 或 ERCP 上表现为胆管呈串珠样改变;影像学检查不典型或不能排除重叠综合征、恶性肿瘤的病例,推荐行肝组织病理检查进行验证,PSC 病理特征主要为中等大小的胆管至大胆管的向心性洋葱皮样纤维化阻塞,亦有小胆管型 PSC,需引起重视^[8]。(2) IgG4 相关性硬化性胆管炎: IgG4 相关性硬化性胆管炎是 IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)的胰肝胆损害表现之一, IgG4-RD 是一种多器官、多系统受累的进行性炎症伴纤维化和硬化的疾病,60%~90% 的患者有多个脏器受累^[9]。结合上述特点,肝外表现常成为 IgG4 相关性硬化性胆管炎鉴别诊断的突破点。最相关的肝外表现为自身免疫性胰腺炎(AIP)^[10],影像学可表明为胰腺弥漫性(腊肠样)或局灶性肿大,其他腺体如泪腺、唾液腺、颌下腺、甲状腺、垂体等出现肿大或占位及腹膜后纤维化亦支持该病诊断。IgG4-RD 最具特征性的实验室指标为血清 IgG4 水平显著升高,但其升高可见于多种疾病,特异性欠佳,因此应尽可能获得影像及组织学病理依据对该病进行诊断。该病的病理特点为组织中可见大量

淋巴细胞和浆细胞浸润,伴轮辐状或席纹状纤维化和硬化、闭塞性静脉炎,浸润的 IgG4⁺ 浆细胞/IgG⁺ 浆细胞 >40%,且每高倍镜视野下 IgG4⁺ 浆细胞 >10 个。IgG4 相关性硬化性胆管炎对糖皮质激素治疗反应及预后一般优于其他自身免疫性肝病;正确诊断可避免因误诊为胆管和胰腺癌而导致患者接受 Whipple 等外科手术。(3)华支睾吸虫病:慢性华支睾吸虫感染可导致弥漫性胆管炎症、肝内胆管扩张、胆管上皮腺瘤样增生,甚至发展为胆汁淤积性肝硬化,合并胆管细胞癌^[11]。进食淡水生鱼片的流行病学史能提供诊断依据,多次大便标本或胆汁标本发现虫卵可以确诊。

少(罕)见病因往往是疑难胆汁淤积性肝病的重要点,包括:(1)胆管结构异常:胆管扩张症(BD,又称胆管囊肿)是一种原发性胆管病变,主要表现为肝内、外胆管单发或多发性局部扩张,以腹痛、上腹部包块和黄疸为三大临床主征,20%~60% 的 BD 患者可出现胆道结石、胰腺炎和癌变等并发症^[12]。BD V 型又称为 Caroli 病,以肝内胆管单发或多发性囊状扩张、常合并多发性肾囊肿为特征。Caroli 病分为 I 型和 II 型,II 型称 Caroli 综合征,临床上以肝细胞功能损伤轻、门静脉不扩张、肝大、肝硬度值低与门脉高压程度重不相匹配为显著特点,呈典型窦前性非硬化性门脉高压改变。(2)浸润性疾病:约 16% 的朗格汉斯细胞组织细胞增多症(LCH)患者累及肝脏和(或)脾脏^[13],肝脏受累在影像学上表现为肝大、结节样/囊肿样病变,晚期出现硬化性胆管炎改变,临床表现为进行性加重的胆汁淤积,是继发性硬化性胆管炎的危重和疑难病因之一。肝脏受累的 LCH 常见于多系统 LCH,可通过其他危险器官受累进行早期甄别,最常见的肝外表现为溶骨性病变,中枢性尿崩症、皮疹、淋巴结肿大、脾肿大和蜂窝状肺改变亦为 LCH 重要的诊断线索。LCH 的诊断基于病理活检结果,优选溶骨性病变或皮肤病变进行活检,并通过免疫组化(CD1 α 、S100 和 CD207)和电镜检查(Birbeck 颗粒)进行证实,疑难的病例常需多部位和多次活检^[14]。当临床高度怀疑组织细胞增多症,但病理活检不能确诊 LCH 时,须注意与 LCH 同为组织细胞疾病和巨噬-树突细胞系肿瘤 L 组的 Erdheim-Chester 病(ECD),两者受累器官高度重叠,但 ECD 的骨骼受累更常表现为长骨对称性骨硬化,组织病理检查可见片状泡沫状组织细胞,免疫组化表达 CD68 和 CD163^[15]。(3)感染性疾病: AIDS 及其他形式免疫抑制相关的感染性胆管炎常表现为难以控制的、慢性的机会性感染,晚期可进展为继发性硬化性胆管炎,合并胆管消失,呈进行性加重的胆汁淤积。免疫球蛋白、补体、炎症因子、淋巴细胞亚群等检查可初步筛查,基因检测可发现

原发性免疫缺陷的遗传背景,如孟德尔遗传易感分枝杆菌病、白细胞介素(IL)-2受体 α (CD25)缺陷等。(4)血管性疾病:①缺血性胆管病:大胆管唯一血供来自肝动脉,动静脉疾病(如动脉炎、化疗灌注损伤、动静脉畸形、遗传性毛细血管扩张症等)可引起胆管周围血管丛血流减少,造成缺血性胆管病,临床表现为梗阻性胆汁淤积,影像学表现为肝内外胆管多处胆管狭窄,呈弥漫性不规则或串珠状^[16]。②门脉性胆管病变:动静脉与胆管解剖结构毗邻,相互伴行,门脉高压且静脉侧支循环大量形成时,可能导致胆管狭窄、缺血损伤、纤维瘢痕形成,称门脉性胆管病变^[17],其临床特征同缺血性胆管病,但由于具有显著的门脉高压,门脉性胆管病变常按门脉高压损伤类型进行鉴别诊断。

三、从常见病到罕见病,鉴别肝内胆汁淤积

肝内胆汁淤积在慢性肝病中普遍存在,感染(嗜肝和非嗜肝病毒、细菌及寄生虫等)、药物损伤、自身免疫性疾病、酒精中毒、肿瘤和遗传代谢等任何引起肝细胞和胆管细胞损害的因素均可导致肝内胆汁淤积的发生^[4]。常见病因方面,需重点注意原发性胆汁性胆管炎(PBC)和药物性肝损伤。(1)PBC呈慢性进行性胆汁淤积,血清中存在抗线粒体抗体(AMA)、M2型AMA、抗Sp100或gp210抗体等特异性自身抗体,为重要诊断依据。当临床怀疑PBC,但特异性自身抗体阴性或不能排除重叠综合征时,推荐采用肝组织病理活检进行验证。PBC组织学基本病理改变为非化脓性破坏性胆管炎,小叶间胆管损伤,被密集淋巴组织细胞浸润围绕,呈旺炽性胆管病变。(2)药物性肝损伤诊断要点为因果关系和排除其他病因,部分患者存在遗传学因素,如UGT1A1、ABCB11、ABCB4等基因缺陷或人类白细胞抗原(HLA)系统基因多态性,识别遗传学因素,有利于甄别易感人群,减少药物性肝损伤的发生。

肝内胆汁淤积少(罕)见病因包括:(1)免疫损伤:移植物抗宿主病(GVHD)发生于异基因移植术后,是由免疫系统识别异己的功能引发的多器官综合征,主要靶器官为皮肤、胃肠道和肝脏。96%的肝脏受累患者有皮肤和(或)胃肠道受累,因此特征性皮疹和胃肠道表现常可提示肝损伤为肝脏GVHD,有助于同肝窦阻塞综合征和继发感染相鉴别。确诊需要行肝组织病理活检,主要的组织学表现为广泛的胆管损伤、胆管上皮细胞变性和脱落及小胆管淋巴细胞浸润^[18]。(2)浸润性疾病:良恶性浸润均可导致肝内胆汁淤积,血液系统恶性肿瘤常因发热、贫血、出血和肝脾淋巴结肿大被识别。良性浸润性疾病如结节病是系统性肉芽肿性疾病,典型病理改变为多发性非干酪样上皮肉芽肿,肝外

受累器官主要为肺部和淋巴结,肝脏受累时,非干酪样上皮肉芽肿分布于汇管区和汇管区周围,伴小叶间胆管受损,小淋巴细胞浸润^[19]。(3)物质沉积:淀粉样变性临床表现多样,具有提示意义的临床特征包括肝肿大(常伴无症状、无黄疸的高ALP和 γ -GT血症)、大量蛋白尿、心脏传导异常和(或)心力衰竭、肌肉增大、蜡样皮肤、周围神经病变等^[20],考虑到淀粉样变的可能性,可通过组织病理活检刚果红染色和偏振光显微镜检查进行确诊,再结合免疫组化、免疫固定电泳、流式细胞术、基因检测等检查结果进行淀粉样变性的具体分型。(4)内分泌异常:以垂体柄阻断综合征^[21]为典型,各种激素缺乏可导致新生儿肝内胆汁淤积及成人期胆汁淤积性肝硬化,对伴生长发育迟缓、低血糖的患者,应早期进行激素水平检测,识别内分泌异常。(5)遗传代谢性疾病:遗传代谢性疾病所致的肝内胆汁淤积症是鉴别诊断的难点之一,以下将单独进行分析。

四、按 γ -GT和总胆汁酸(TBA)水平分类,分析遗传代谢性疾病相关的胆汁淤积

见表1,按是否伴 γ -GT和TBA水平升高,胆汁淤积可分为以下4类:(1)低 γ -GT、TBA正常或下降型:见于先天性胆汁酸合成(母核修饰、侧链氧化)障碍,质谱分析结果可发现异常胆酸,基因测序可进行相互验证。先天性胆汁酸合成障碍早期诊断,并使用胆酸、鹅去氧胆酸等合适的替代治疗方案,部分患者可获得良好的治疗效果。(2)低 γ -GT、高TBA型:低 γ -GT是遗传代谢性疾病相关胆汁淤积的强烈提示指标。见于胆固醇合成障碍、胆汁酸酰化障碍、除3型外的家族性肝内胆汁淤积症和关节弯曲-肾小管功能不全-新生儿胆汁淤积(ARC)。随着基因测序和分析能力的发展,越来越多的低 γ -GT型胆汁淤积的致病基因被发现和功能验证。(3)高 γ -GT、TBA正常或下降型:见于原发性特发性胆汁酸吸收不良(IBAM),影响环节为胆汁酸肠道转运障碍,减少胆汁酸的肠肝循环。(4)高 γ -GT、TBA升高型:涉及胆汁成分跨膜转运障碍、小叶间胆管缺失、肝胆板畸形、能量代谢障碍和细胞物质沉积多个方面。其中,Alagille综合征^[22]为常染色体显性遗传性疾病,肝组织病理突出特点为小叶间胆管缺失,伴特殊面容、骨骼异常、角膜后胚胎环、心血管体征和(或)结构异常、肾小管功能损伤等系统性表现。肝肾纤维囊性病变(纤毛病)^[23]为一组具有相类似临床特点和病理改变的疾病,致病基因仍在不断发现中。如先天性肝纤维化,这组疾病呈现窦前性非硬化性门脉高压典型特点,肝脏体积增大,组织病理检查可见不规则、宽大纤维间隔围绕肝结节呈七巧板样结构,纤维

表 1 遗传代谢性疾病相关的胆汁淤积

疾病	影响环节	致病基因	特点	肝外损伤
1. 低 γ -GT、TBA 正常或下降				
先天性胆汁酸合成障碍 1 型	胆汁酸合成(母核修饰、侧链氧化)障碍	<i>HSD3B7</i>	低 γ -GT 型胆汁淤积, TBA 水平正常或下降, 不伴瘙痒; 质谱分析存在异常胆酸	-
先天性胆汁酸合成障碍 2 型		<i>AKR1D1</i>		-
先天性胆汁酸合成障碍 3 型		<i>CYP7B1</i>		进行性上运动神经元退行性病变
先天性胆汁酸合成障碍 4 型		<i>AMACR</i>		伴脂肪酸代谢障碍, 成人进行性感觉神经病变和脑病
脑腱黄瘤病(CTX)		<i>CYP27A1</i>		肌腱异常、黄色瘤、进行性神经功能障碍
2. 低 γ -GT、TBA 升高				
脑肝肾综合征(SLOS)	胆固醇合成缺陷	<i>DHCR7</i>	多发畸形	智力障碍、小头症、肾功能不全等
胆汁酸酰化作用障碍	胆汁合成酰化障碍	<i>BAAT/SLC27A5</i>	非结合胆汁酸比例升高	-
家族性肝内胆汁淤积症 1 型		<i>ATP8B1</i>		腹泻、甲状腺炎等
家族性肝内胆汁淤积症 2 型	胆汁跨毛细胆管膜转运障碍	<i>ABCB11</i>	低 γ -GT 型胆汁淤积症, 常伴明显瘙痒	胆石症
家族性肝内胆汁淤积症 4 型		<i>TJP2</i>		-
家族性肝内胆汁淤积症 5 型		<i>NR1H4</i>		-
家族性肝内胆汁淤积症 6 型	胆管发育不全, 影响胆汁排泄	<i>MYO5B</i>	多系统损伤	腹泻
家族性肝内胆汁淤积症 7 型		<i>USP53</i>		-
关节弯曲-肾小管功能不全-新生儿胆汁淤积(ARC)		<i>VPS33B、VIPAR</i>		关节弯曲、肾小管功能衰竭、鱼鳞病、神经系统病变
3. 高 γ -GT、TBA 下降或正常				
原发性特发性胆汁酸吸收不良(IBAM)	胆汁酸肠道转运障碍, 影响肠肝循环	<i>SLC51A、SLC51B/SLC10A2</i>	高 γ -GT 型胆汁淤积, TBA 下降或正常	慢性腹泻
4. 高 γ -GT、TBA 升高				
(1) 胆汁成分跨膜转运障碍				
家族性肝内胆汁淤积症 3 型	卵磷脂跨毛细胆管膜转运障碍	<i>ABCB4</i>	胆结石和(或)妊娠期肝内胆汁淤积症家族史	-
钠牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)缺陷病	胆汁酸肝细胞重摄取障碍	<i>SLC10A1</i>	-	-
囊性纤维化	胆汁粘稠, 流动障碍	<i>CFTR</i>	多系统损伤	汗腺、鼻窦炎、慢性肺部感染、胰腺疾病
(2) 小叶间胆管缺失				
Alagille 综合征	小叶间胆管缺失, 影响胆汁排泄	<i>JAG1、NOTCH2</i>	多系统损伤	特殊面容, 蝴蝶椎骨, 肺动脉高压, 角膜后胚胎环, 肾损伤
(3) 肝胆板畸形				
新生儿硬化性胆管炎	肝胆板畸形, 影响胆汁排泄	<i>DCDC2、CLDN1</i>	常伴肝大、窦前性非硬化性门脉高压	鱼鳞病
肝肾纤维囊性病变(纤毛病, 包括先天性肝纤维化、Caroli 综合征等)		<i>PKHD1、TTC26、ZFYE19</i> 等		肾囊肿
(4) 能量代谢障碍				
希特林蛋白缺乏症	能量代谢紊乱, 影响胆汁转运和排泄	<i>SLC25A13</i>	低血糖、凝血功能障碍、溶血、瓜氨酸血症	生长发育落后, 1 岁后以血脂异常、脂肪肝、高氨血症为主要表现
糖原累积症(I、IV、VI、IX型为主)		<i>G6PC、G6PT、GBE1、PHKA2、PHKB、PHKG2</i> 等	空腹低血糖、肝大、特殊面容	肌病、I b 型伴中性粒细胞功能不全
半乳糖血症		<i>GALT</i>	低血糖、凝血功能障碍、肝大	白内障
脂肪酸 β -氧化障碍		<i>SLC22A5</i> 等	低酮性低血糖	肌病、能量代谢障碍危象
氨基酸代谢紊乱		<i>FAH</i> 等	血氨基酸和尿有机酸检查异常	神经功能损害、肾小管功能损害
线粒体病		<i>POLG1</i> 等	低血糖、高乳酸	脑病、肌病
(5) 细胞物质沉积				
遗传性淀粉样变	物质沉积, 阻碍胆汁排泄	<i>TTR、FGA</i> 等	肝大	肾脏、心脏、消化系统
卟啉病		<i>FECH</i> 等	多系统损伤	过敏性皮炎、植物神经功能紊乱、腹痛等
α 1-抗胰蛋白酶缺乏症		<i>SERPINA1</i>	多系统损伤	呼吸系统
溶酶体贮积病(包括戈谢病、尼曼-匹克病等)		<i>GBA、SMPD1</i> 等	肝脾肿大, 脾大常更显著	骨骼、血液系统、神经系统
纤维蛋白原贮积病		<i>FGG</i>	低纤维蛋白原血症	瘀斑、出血表现

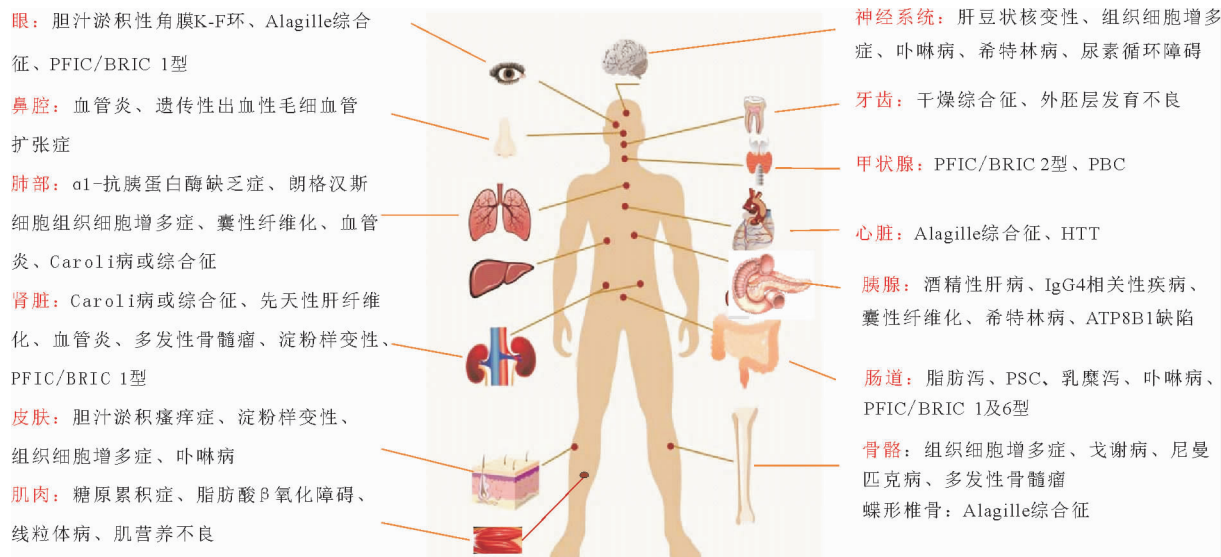


图1 胆汁淤积性肝病鉴别诊断的肝外线索

间质中见不规则扩张胆管。能量代谢障碍类疾病多于婴幼儿期起病,表现为低血糖、高乳酸血症和代谢性酸中毒,神经系统和肌肉常一同受累。大部分低血糖为伴血酮升高,低酮性低血糖强烈提示脂肪酸 β -氧化障碍。细胞和物质沉积类疾病中,卟啉病常表现为光敏性皮炎、症状与体征分离的腹痛(疼痛剧烈而影像学检查无器质性疾病);溶酶体贮积病具有脾大早于或重于肝大及骨痛的特点;纤维蛋白原贮积病的低纤维蛋白原血症同其他凝血指标不匹配。异常蛋白贮积病种类繁多,正在通过免疫组化、电镜检查、基因测序逐渐认知。

五、重视肝外表现,是部分胆汁淤积的鉴别突破点

结合上述分析,部分病因为系统性疾病,肝外表现常成为鉴别诊断的突破点,见图1。

以上梳理了胆汁淤积的鉴别诊断思路并概述了其常见和少(罕)见病因,临床特征是诊断的基础,加之影像、病理、基因测序等实验室检查相互验证,让更多胆汁淤积病因得到确诊。同时,随着诊断技术的提高,更多的病因正在被探索和认知。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学分会,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]. 实用肝脏病杂志,2016,19(6):2-12.
- [2] 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(2):257-274.
- [3] Burt AD, Portmann B, Ferrell L. MacSween's Pathology of the liver [M]. 6th edition. Net helands; Elsevier Medicine, 2011.
- [4] 肝内胆胆汁积症诊治专家委员会. 肝内胆胆汁淤积症诊治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(5):402-406.
- [5] Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates [J]. Pediatrics, 2015, 135(6):1107-1114.
- [6] Bale G, Avanthi US, Padaki NR, et al. Incidence and Risk of Gallstone

- Disease in Gilbert's Syndrome Patients in Indian Population[J]. J Clin Exp Hepatol, 2018, 8(4):362-366.
- [7] Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary sclerosing cholangitis; a concise review of diagnosis and management[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(3):632-642.
- [8] Stättermayer AF, Halilbasic E, Wrba F, et al. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults[J]. J Hepatol, 2020, 73(3):651-663.
- [9] Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease; an update on pathophysiology and implications for clinical care[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(12):702-714.
- [10] Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(1):57-66.
- [11] Chaiyadet S, Sotillo J, Smout M, et al. Carcinogenic Liver Fluke Secretes Extracellular Vesicles That Promote Cholangiocytes to Adopt a Tumorigenic Phenotype[J]. J Infect Dis, 2015, 212(10):1636-1645.
- [12] 董家鸿, 霍枫, 季茹. 胆管扩张症诊断与治疗指南(2017版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(8):767-774.
- [13] Fu Z, Li H, Arslan ME, et al. Hepatic Langerhans cell histiocytosis: A review[J]. World J Clin Oncol, 2021, 12(5):335-341.
- [14] Gulati N, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis; Version 2021 [J]. Hematol Oncol, 2021, 39 Suppl 1:15-23.
- [15] Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease [J]. Blood, 2020, 135(16):1311-1318.
- [16] Gorla O, Archambeaud I, Lemaitre C, et al. Ischemic cholangiopathy: An update[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020, 44(4):486-490.
- [17] Condat B, Vilgrain V, Asselah T, et al. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: A clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study[J]. Hepatology, 2003, 37(6):1302-1308.
- [18] Ketelsen D, Vogel W, Bethge W, et al. Enlargement of the common bile duct in patients with acute graft-versus-host disease; what does it mean? [J]. Am J Roentgenol, 2009, 193(3):W181-W185.
- [19] Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D, et al. Challenges in Cardiac and Pulmonary Sarcoidosis; JACC State-of-the-Art Review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(16):1878-1901.
- [20] 中国系统性轻链型淀粉样变性协作组, 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 国家血液系统疾病临床医学研究中心. 系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南(2021年修订)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(22):1646-1656.
- [21] 李玉川, 谢新宝, 陆怡, 等. 以新生儿胆汁淤积症为首要表现的垂体柄阻断综合征4例[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(5):359-363.
- [22] Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(11):907.
- [23] 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.

(收稿日期:2021-07-09)

(本文编辑:周三凤)