

原发性胆汁性胆管炎诊疗指南(2025年版)

中华人民共和国国家卫生健康委员会

摘要: 为进一步提高罕见病诊疗规范化水平,保障医疗质量安全,中华人民共和国国家卫生健康委员会组织对《第二批罕见病目录》中86个病种分别制定了诊疗指南,于2025年6月正式公开发布,其中包括阿拉杰里综合征、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、先天性胆道闭锁、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎等5种罕见肝胆疾病。本文介绍了原发性胆汁性胆管炎的病因、流行病学、临床表现、辅助检查、诊断与治疗意见,供临床参考。

关键词: 原发性胆汁性胆管炎; 诊断; 治疗学; 诊疗准则

Guidelines for the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis (2025 edition)

National Health Commission of the People's Republic of China

Abstract: In order to further standardize the diagnosis and treatment of rare diseases and ensure medical quality and safety, National Health Commission of the People's Republic of China developed the guidelines for the diagnosis and treatment of 86 diseases in the Second List of Rare Diseases, which were officially released in June 2025, including five rare hepatobiliary diseases of Alagille syndrome, α 1-antitrypsin deficiency, congenital biliary atresia, primary biliary cholangitis, and primary sclerosing cholangitis. This article introduces the etiology, epidemiology, clinical manifestations, auxiliary examination, diagnosis, and treatment of primary biliary cholangitis, in order to provide a reference for clinical practice.

Key words: Primary Biliary Cholangitis; Diagnosis; Therapeutics; Practice Guideline

2025年6月,中华人民共和国国家卫生健康委员会发布了《第二批罕见病目录》中86个病种的诊疗指南^[1],旨在进一步提高我国罕见病诊疗规范化水平,本文特摘录其中关于原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)的相关内容,供临床参考。

1 概述

PBC旧称原发性胆汁性肝硬化,是一种慢性自身免疫性肝内胆汁淤积性疾病。PBC多见于中老年女性,最常见的临床表现为乏力和皮肤瘙痒。其血生物化学指标特点是血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)升高,免疫学特点是抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMA)阳性、血清免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)升高,病理学特点是非化脓性破坏性小胆管炎。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acids, UDCA)是治疗本病的首选药物。

2 病因和流行病学

PBC的病因和发病机制尚未完全阐明。PBC具有遗传易感性,有家族史的患者占PBC患者的1.3%~9.0%。此外,环境因素和免疫系统的相互作用引发了针对肝内胆管的自身免疫反应,从而导致了肝内非化脓性破坏性胆管炎。研究表明,适应性免疫与固有免疫均参与了PBC的发病。90%以上的PBC患者能检测到抗线粒体抗体以及抗原特异性CD4阳性和CD8阳性T细胞增加。PBC患者固有免疫失衡表现为肉芽肿性炎症、促炎细胞因子和多克隆IgM的高分泌、NK和NKT细胞的升高,以及对CpG寡脱氧核苷酸的明显高反应性。总之,PBC的发生可能与遗传因素及其与环境因素相互作用所导致的免疫紊乱有关。

PBC呈全球性分布,可发生于所有种族和民族。总体而言,全球年发病率约为1.76/10万,患病率为14.6/10万。我国尚缺乏基于人群的PBC流行病学数据。一项研究估算中国PBC的患病率为19/10万,与欧洲、北美等高流行

地区相近。PBC好发于中老年女性,女性和男性比例高达9:1。然而,在最近报道的韩国、日本、中国(大陆、香港和台湾)的队列中,女性和男性比例较前明显下降[(3.9~6.2):1],提示男性患者的患病率在上升。

3 临床表现

在中国,越来越多的PBC患者是由于常规检测肝生化指标而在疾病早期被诊断,这些患者多无明显临床症状。部分患者可出现乏力、皮肤瘙痒等。大多数PBC患者的瘙痒通常较轻且可耐受,但部分患者的瘙痒可能严重且持续,影响患者的生活质量。瘙痒可以发生在黄疸出现之前、期间或之后的任何阶段,其严重程度似乎与疾病分期或活动度无关。

如果不及时治疗,PBC患者将进展至肝硬化,并出现与胆汁淤积或肝硬化相关的并发症。胆汁淤积可导致高胆固醇血症,形成睑黄瘤和其他部位的黄色瘤。此外,PBC患者更容易出现肝性骨营养不良,发生骨质疏松症。与肝硬化和门静脉高压相关的并发症包括腹水、胃食管静脉曲张出血、肝性脑病等,与其他慢性肝病引起的并发症相似。值得注意的是,PBC患者门静脉高压症的征象可以在肝硬化形成前就出现,是由肝窦前性病变所致。PBC患者发生肝细胞癌的风险增加,尤其是男性或已发展为肝硬化的患者。

PBC患者还可合并多种肝外自身免疫性疾病,如干燥综合征、自身免疫性甲状腺疾病、系统性硬化病及系统性红斑狼疮等。

4 辅助检查

4.1 肝生化检查 血清ALP、GGT升高是PBC的重要诊断依据和治疗监测指标,可同时伴有ALT和AST轻度至中度升高。随疾病进展,血清胆红素逐步升高,血清白蛋白逐渐降低。

4.2 抗线粒体抗体(AMA) AMA,尤其是AMA-M2亚型,是诊断PBC的血清学标志,其灵敏度和特异度均达90%以上。但是血清AMA水平不能反映PBC的疾病严重程度。值得注意的是,AMA偶尔可在非PBC人群中检测到,包括自身免疫性肝炎(AIH)、系统性红斑狼疮、干燥综合征、慢性丙型肝炎、慢性细菌感染,甚至健康人群,或在任何病因的急性肝衰竭患者中呈现短暂阳性。

4.3 抗核抗体(ANA) ANA是PBC的重要辅助诊断标志物,高达50%的PBC患者为ANA阳性。其中,抗-gp210和抗-sp100对PBC具有高度特异度(大于95%),对于

AMA阴性的PBC患者具有重要辅助诊断价值。

4.4 免疫球蛋白(Ig) PBC患者通常会出现IgM水平升高。如果IgG水平也明显升高,则需鉴别是否合并自身免疫性肝炎。

4.5 影像检查 PBC患者胆管影像学检查通常无明显异常。影像学检查的主要目的是除外肝内外胆管梗阻及肝占位等病变,一般首选超声检查。

4.6 组织学检查 PBC的病理学特点是累及小叶间胆管(简称小胆管)的慢性非化脓性破坏性胆管炎。有胆管周围淋巴细胞浸润且形成上皮样肉芽肿者,被称为旺炽性胆管病变,是PBC的特征性病变。

5 诊断

PBC的诊断需依据生化学、免疫学、影像学及组织学检查进行综合评估。满足以下3条标准中的2条即可诊断:(1)存在胆汁淤积的生化证据(主要是ALP和GGT升高),且影像学检查排除了肝外或肝内大胆管梗阻;(2)AMA/AMA-M2阳性,或其他PBC特异性自身抗体(即抗-gp210、抗-sp100)阳性;(3)组织学上有非化脓性破坏性胆管炎和小胆管破坏的证据。

6 鉴别诊断

PBC的鉴别诊断应包括其他各种病因所致的肝外或肝内胆汁淤积。结石、炎性狭窄或肿瘤等引起的肝外或肝内大胆管梗阻,一般经超声、CT、MRI等影像检查即可发现。

肝内胆汁淤积的病因繁多,需依靠病史、体检、生化、免疫、影像、病理及基因检测等手段综合判断。PBC需要与病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损伤、代谢相关脂肪性肝炎、原发性硬化性胆管炎、IgG4相关性硬化性胆管炎、进行性家族性肝内胆汁淤积症、肝窦阻塞综合征、结节病、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、肝淀粉样变性等疾病相鉴别。

7 治疗

7.1 一线治疗 熊去氧胆酸(UDCA)是治疗PBC的一线药物。患者应长期口服UDCA 13~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗,分次或1次服用。治疗过程中需动态监测体质量变化,及时调整UDCA剂量。UDCA安全性良好。其不良反应较少,主要包括腹泻、腹胀等,通常不需要停药。

7.2 治疗应答标准 国际上有多种评价UDCA治疗后生化应答的标准。其中,巴黎I和巴黎II标准应用较多,分别用于评估晚期PBC和早期PBC患者生化应答。

此外,在新药临床试验中,多采用 $ALP \geq 1.67 \times ULN$ 作为生化应答不佳的重要标准。对UDCA生化应答不佳的患者长期预后差、生存率低,需考虑二线治疗。

7.3 二线治疗 二线治疗主要包括奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)、贝特类药物等。对UDCA生化应答不佳的患者,可加用OCA进行联合治疗,剂量为5~10 mg/d。对于目前或既往有肝硬化失代偿事件(腹水、肝性脑病、食管胃静脉曲张破裂出血)、凝血功能异常及持续性血小板减少者,禁用OCA。代偿期肝硬化患者使用OCA,需严密监测疾病变化。对UDCA应答不佳的患者,也可联合苯扎贝特(400 mg/d)或非诺贝特(一般常用剂量为200 mg/d)治疗,但不推荐应用于失代偿期肝硬化患者。此外,使用贝特类药物时,需注意监测提示药物性肝损伤的指标(尤其是胆红素变化),以及其他相关副作用。

8 并发症监测

PBC患者需长期服用UDCA治疗,建议每3~6个月监测肝脏生化指标,以评估生化应答情况。对于肝硬化以及男性患者,建议每6个月行肝脏超声及AFP检查,以监测肝癌的发生。建议所有患者每年筛查甲状腺功能。对于肝硬化患者应行胃镜检查,明确有无食管胃静脉曲张,并根据胃镜结果及患者肝功能情况,每1~3年复查胃镜。根据患者基线骨密度及胆汁淤积的严重程度,建议每2~3年评估骨密度。对于黄疸患者,如有条件可每年筛查脂溶性维生素水平。

9 诊疗流程(图1)

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

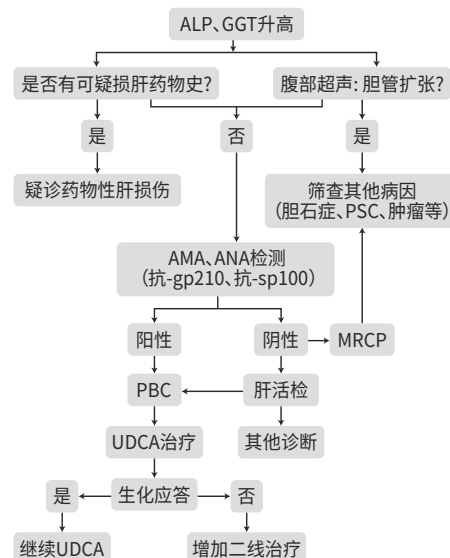


图1 PBC诊疗流程

Figure 1 Primary biliary cholangitis diagnosis and treatment process

参考文献

- [1] National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of 86 rare diseases (2025 edition) [EB/OL]. (2025-06-17) [2025-07-10]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202507/content_7031426.htm.
中华人民共和国国家卫生健康委员会. 86个罕见病种诊疗指南(2025年版)[EB/OL]. (2025-06-17) [2025-07-10]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202507/content_7031426.htm.

收稿日期: 2025-07-10; 录用日期: 2025-07-27

本文编辑: 刘晓红

引证本文: National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis (2025 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1504-1506.
中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性胆汁性胆管炎诊疗指南(2025年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1504-1506.