

# 原发性胆汁性肝硬化危险因素的研究进展

张瑶瑶, 雷 芯\*

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月20日

## 摘 要

原发性胆汁性肝硬化(PBC)是一种成年人慢性进行性胆汁淤积性肝病, 以肝内进行性非化脓性小胆管破坏伴门静脉炎症和肝纤维化为特点, 最终可进展为肝硬化和肝衰竭, 是肝移植的主要适应症之一。本文将对PBC发生的危险因素做统一综述。

## 关键词

原发性胆汁性肝硬化, 遗传, 吸烟, 感染, 异生物素, 维生素D, BMI

# Research Progress on Risk Factors for Primary Biliary Cirrhosis

Yaoyao Zhang, Xin Lei\*

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 18<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 13<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic progressive cholestatic liver disease in adults, characterized by progressive nonpurulent destruction of small bile ducts in the liver with portal vein inflammation and fibrosis, which can eventually progress to cirrhosis and liver failure, and is one of the main indications for liver transplantation. This article will provide a unified review of risk factors for the occurrence of PBC.

## Keywords

Primary Biliary Cirrhosis, Heredity, Smoking, Infection, Xenobiotin, Vitamin D, BMI

\*通讯作者。



## 1. 引言

原发性胆汁性肝硬化(PBC)是一种成年人慢性进行性胆汁淤积性肝病,临床表现主要为伴或不伴黄疸的瘙痒(25%~70%)、非特异性症状如乏力(65%~85%)、右上腹痛以及肝硬化失代偿期表现(如腹水、静脉曲张出血等)以及部分无症状肝功能正常/异常患者。据估计 PBC 每年的发病率和患病率为 2~24/100 万和 19~240/100 万,主要发生在 40~60 岁的中年女性,女性:男性约为 9:1。

PBC 至今病因不明,以选择性破坏肝内胆管上皮细胞和肉芽肿形成为特点,被认为是一种器官特异性的自身免疫性疾病,大多数患者均有存在于线粒体内膜的自身抗原的特异性自身抗体和自身反应性 T 细胞反应,常合并其他自身免疫性疾病如硬皮病和自身免疫性甲状腺疾病。抗线粒体抗体(AMA)阳性,特别是 AMA-M2 亚型阳性对本病诊断敏感性和特异性较高。除 AMA 外,一部分(约 50%)的 PBC 患者可同时或单独出现抗核抗体(ANA)阳性,如抗核孔膜蛋白 gp-210 及抗核小体蛋白 sp100 抗体。胆管上皮细胞异常表达线粒体抗原、T 细胞介导的异常免疫反应、细菌和异生物素有关的分子模拟和宿主自身抗原发生变化等机制可能参与 PBC 的发生[1]。与其他自身免疫性疾病一样,PBC 是一种多因素疾病,发病机制被认为是遗传因素与环境因素之间复杂的相互作用。本文将对 PBC 产生的危险因素做统一综述。

## 2. 吸烟

多项研究发现吸烟与 PBC 的发展有因果关系,比值比范围为 1.6 至 3.5,在一项队列研究中表明,吸烟习惯与 PBC 患者严重肝纤维化的风险之间存在显著联系[2]。吸烟强度每增加一包,晚期纤维化的可能性就会增加 3.2 倍(95% CI: 2.018~6.294)。同时在患有晚期 PBC 的吸烟者中发现死亡率增加[3]。一项荟萃分析示,吸烟者患 PBC 的风险增加了约 30%。这可能是因为香烟含有多种对人体有害的细胞毒性和抗原性成分,如吸烟会增加促炎白介素类(如 IL-1、IL-6 和 IL-8)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ ,这可能破坏 T 细胞的动态平衡,导致 Th1 适应性免疫反应异常[4],这与 PBC 的发病机制有关。

## 3. 细菌感染

### 3.1. 大肠杆菌

早在 1984 年, Burroughs 等[5]人研究发现,在 19 名 PBC 患者中,有 87%的患者发现大量菌尿,菌尿在 PBC 的所有临床阶段都很常见。因此,菌尿和 PBC 之间可能存在独特的关联。Howel 等人的研究显示尿路感染(UTI)与 PBC 显著相关(矫正后的 OR = 2.4, 95% CI = 1.7~3.4) [6]。美国的另一项大规模研究确认频繁使用指甲油是一种新的环境触发因素,同时它再次确认尿路感染病史是 PBC 的重要危险因素(调整后的 OR = 1.511, 95% CI = 1.192~1.195) [7]。以上研究均证实,尿路感染在 PBC 的发病机制中起着很重要的作用,尿路感染最常见的病原体是大肠杆菌,大肠杆菌感染是打破对线粒体自身抗原的免疫耐受的关键因素,可能导致自身反应性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞识别自身抗原,产生 AMA,这是 PBC 的疾病特异性自身抗体[8]。

### 3.2. 幽门螺杆菌(HP)

Nilsson 等[9]人的研究通过 PCR、杂交和部分 DNA 测序在人类肝组织中检测 HP,在 PBC 患者的肝

脏中检测到了与 HP 同源率为 98% 的 DNA 序列, 在胆汁淤积性疾病患者中(20/24) HP 明显高于非胆汁淤积性疾病和正常对照患者(1/23) ( $P \leq 0.00001$ )。有研究认为在 PBC 患者中出现的由幽门螺杆菌感染引起的分子模拟可能是与胆管抗原的交叉反应而引起自身免疫反应有关[10]。目前, HP 感染是否与 PBC 发生发展有关尚无定论, 需要大规模研究来进一步证实。

#### 4. 异生物素

一项病例对照研究表明, 频繁使用指甲油与增加 PBC 的易感性有关。我们发现, 化妆品、唇膏和一些口香糖中的 2-辛烯酸(2-OA)衍生的偶联物 2-辛烯酰胺在定量构效关系分析和与 PBC 血清的反应性方面都是独一无二的[11]。PBC 与抗线粒体抗体(AMA), 特别是线粒体内膜丙酮酸脱氢酶的 E2 成分(PDC-E2)有密切关系。有研究表明 AMAs、CD4 和 CD8T 细胞的表位都被映射到 PDC-E2 内硫辛酰基结构域的共同区域, 环境中大量存在的外源物质如 2-辛烯酸或 2-辛烯酰胺修饰位于脂酰化 PDC-E2 复合物外部的硫辛酰基后, 被抗原呈递细胞内吞并呈递给 CD4 或 CD8 T 细胞。由 PDC-E2 和抗 PDC-E2 自身抗体组成的免疫复合物以更有效的方式交叉呈递自身抗原[12]。

#### 5. BMI 和维生素 D

一项孟德尔随机化研究发现, 维生素 D 浓度低和 BMI 高是 PBC 的致病因素, BMI 是 PBC 的一个危险因素(OR 1.35; 95% CI = 1.03~1.77;  $p = 0.029$ ), 调整 BMI 后, 血清维生素 D 水平对 PBC 有保护作用(OR 0.51; 95% CI = 0.32~0.84;  $p = 0.007$ , 血清 25(OH)D 水平每增加一个标准差(SD), 优势比(OR)为 0.56 (95% 可信区间: 0.51~0.93,  $p = 0.020$ ) [13]。最新的研究表明, PBC 患者血清 25(OH)D 水平与熊去氧胆酸(UDCA)不完全反应、肝硬化发展和临床结局相关, 维生素 D 水平低于 50 nmol/L 的患者患肝硬化和肝脏相关死亡率的风险更高[14]。这可能是由于维生素 D 与 PBC 病理之间存在潜在的联系, 如主要组织相容性复合体 II 类(MHC II)、VDR、TLR、载脂蛋白 E、Nramp1 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4; 维生素 D 还通过细胞信号机制对 PBC 发挥作用, 即基质金属蛋白酶, 前列腺素, 活性氧和转化生长因子  $\beta$  [15]。这表明充足的维生素 D 和健康的生活方式可能是早期干预 PBC 的一个成本效益高的措施。对于高危人群, 可早期补充骨化三醇(维生素 D3 代谢物的活性形式)。

#### 6. 遗传因素

PBC 有家族因素, 在患者的一级亲属中患病率远远高于普通人。一项基于问卷的大型问卷研究纳入了 1032 例美国 PBC 患者, 发现家族史是 PBC 发生的最强危险因素, 调整比值比为[AOR] = 10.736; 95% 置信区间 4.227~27.268 [7]。除了 PBC 本身患病率增加外, 无论 PBC 家族史如何, AMA 的存在也显示在患者一级亲属中聚集[16]。一项多中心研究发现在 8 个单卵双胞胎中, 有 5 对双胞胎, 两个人同时患有 PBC(成对一致性率为 0.63), 且其中有 4 对双胞胎发病年龄相似。但是, 自然病史和疾病严重程度存在差异。然而, 在同卵双生子中( $n = 8$ ), 未发现 PBC 的一致性[17]。全基因组关联研究(GWAS)表明[18], 与大多数自身免疫性疾病一样, PBC 具有遗传复杂性。也就是说, 导致疾病过程的个体等位基因不足以促进 PBC 的发展, 而是通过调节有助于发病机制的生物过程来简单地充当疾病风险的修饰因子。HLA-DRB1 \* 08 等位基因家族, HLAII 类、IL-12A 和 IL-12RB2 基因座、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA4)、维生素 D 受体(VDR)与 PBC 存在显著关联。HLA-DRB1 \* 11 \* 13 等位基因多态性是某些人群的保护性因素 [18]。

#### 7. 合并自身免疫性疾病

PBC 患者中最常见的合并自身免疫性疾病是类风湿性关节炎(10%), 雷诺综合征(12%)和干燥综合征。

一项问卷调查显示, 与对照组相比, PBC 患者的 SLE, 硬皮病和自身免疫性甲状腺疾病的患病率显著更高(所有三项比较的  $p < 0.0001$ )。与对照组相比, PBC 患者一级亲属中系统性红斑狼疮、自身免疫性甲状腺疾病和干燥综合征的发生率也显著增加[7]。Lammert C 等[19]人研究发现, 与对照组相比, PBC 患者中的自身免疫性疾病(乳糜泻、干燥综合征、雷诺综合征、类风湿性关节炎或自身免疫性肝炎)的病史更高 ( $p < 0.001$ ), 研究结果也同样证实了干燥综合征(14%), 雷诺综合征(13%)和自身免疫性肝炎(7%)是 PBC 病例中最常相关的自身免疫性疾病。由此推断, 合并自身免疫性疾病可能为 PBC 的危险因素。这可能与 PBC 的发病机制有关。

## 8. 激素替代疗法(HRT)

一项大规模问卷调查研究表明, 使用激素替代疗法(AOR 1.548, 95% CI 1.273~1.882)与 PBC 风险增加显著相关。与对照组相比, PBC 患者在过去(60%对 49%,  $p < 0.0001$ )或现在(62%对 47%,  $p < 0.0001$ )使用 HRT 的可能性明显高于对照组。PBC 女性 HRT 的使用史明显更频繁, 并且在多变量模型中也与 PBC 显著相关[7]。有研究在 PBC 不同阶段患者的肝脏样本中观察到雌激素受体 ER- $\alpha$ 和 ER- $\beta$ , 但在正常肝脏中未观察到[20]。与此同时这也可能与 PBC 患者的临床管理有关, 据报道 PBC 患者的身高较短[21]。这可能诱使医生使用 HRT。同时, 长期的胆汁淤积可能会导致不同程度的骨质流失。Menon KV 等[22]人的研究表明, 绝经后原发性胆汁性肝硬化患者的雌激素替代疗法是安全的, 可能有效降低骨质流失率。因此, 目前关于使用激素替代疗法是否为 PBC 的危险因素尚存在争议, 我们无法确定更频繁地使用激素替代疗法是 PBC 的原因还是结果。

## 9. 生殖因素

有研究表明妊娠与 PBC 之间存在显著关联, Arti Parikh-Patel 等比较了 182 例 PBC 患者和 225 例年龄和性别匹配的对照组, 以检查生殖因素的作用, 得出结论 PBC 患者的妊娠次数多于对照组, 且生育第一个孩子年龄较早[23]。同时有研究发现在 PBC 患者怀孕期间的更频繁地发生瘙痒[19]。Sun Y 等[24]人研究发现, 在妊娠期间, 易感女性可能会因女性荷尔蒙的剧烈变化而出现 PBC; 这可能与怀孕期间雌激素水平升高, 引起肝内胆汁淤积有关。BAs 是胆汁中的主要有机溶质。胆汁形成或排泄过程的损害导致血液和肝细胞中 BA 的积累。ER $\alpha$  以雌二醇依赖性方式抑制核 BA 受体法尼类 X (FXR)的功能, 这种抑制可能导致妊娠期间促胆汁淤积基因表达和肝 BA 水平升高[25]。PBC 的发生机制可能是由于胆汁酸积累而导致的线粒体损伤, 除此之外, 还包括怀孕不同阶段免疫反应的变化, 这可能在自我耐受性的崩溃中发挥重要作用。有研究表明流产(OR 2.0, 95% CI 1.6~2.5)与 PBC 风险增加显著相关, 而使用口服避孕药(OR 0.6; 95% CI 0.5~0.8)与风险降低显著相关。口服避孕药的使用可能为 PBC 的假定保护因素[26]。Lammert C 等[19]的研究中也同样表明长时间使用口服避孕药可能对 PBC 有保护作用。目前仍需要进一步的研究来了解激素波动、胎儿微嵌合体和妊娠在 PBC 发病机制中的潜在作用。

## 10. 核辐射

日本的一项研究表明, 受过核辐射者 PBC 的患病率高于日本普通人群报告的患病率(61.5/10 万人, 其中女性为 79.2/10 万人), 生存地距离辐射源越近, 发病率越高。

## 11. 总结

本文通过研究了 PBC 的发病率、流行特征、环境危险因素以及遗传因素得出结论: 尽管目前研究结果存在不同, 但上述因素均被认为是 PBC 发生的高危因素, 其中 HLA-DRB1 \* 08 等位基因可能在 PBC 中发挥作用。总之, 目前的研究结果支持遗传和环境因素在 PBC 发病中共同起着重要作用, 并且这些因

素也可能有助于 PBC 的预防和治疗。同时, 应该考虑对不同危险因素进行更深入地研究, 以确定其在不同群体中的作用。

## 参考文献

- [1] Lindor, K.D., Gershwin, M.E., Poupon, R., Kaplan, M., Bergasa, N.V. and Heathcote, E.J. (2009) Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, **50**, 291-308. <https://doi.org/10.1002/hep.22906>
- [2] Corpechot, C., Gaouar, F., Chrétien, Y., *et al.* (2012) Smoking as an Independent Risk Factor of Liver Fibrosis in Primary Biliary Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **56**, 218-524. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.031>
- [3] Mantaka, A., Koulentaki, M., Samonakis, D., *et al.* (2018) Association of Smoking with Liver Fibrosis and Mortality in Primary Biliary Cholangitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **30**, 1461-1469. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001234>
- [4] Wijarnpreecha, K., Werlang, M., Panjawanatan, P., *et al.* (2019) Association between Smoking and Risk of Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **28**, 197-203. <https://doi.org/10.15403/jgld-181>
- [5] Burroughs, A.K., Rosenstein, I.J., Epstein, O., Hamilton-Miller, J.M., Brumfitt, W. and Sherlock, S. (1984) Bacteriuria and Primary Biliary Cirrhosis. *Gut*, **25**, 133-137. <https://doi.org/10.1136/gut.25.2.133>
- [6] Prince, M.I., Ducker, S.J. and James, O.F. (2010) Case-Control Studies of Risk Factors for Primary Biliary Cirrhosis in Two United Kingdom Populations. *Gut*, **59**, 508-512. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.184218>
- [7] Gershwin, M.E., Selmi, C., Worman, H.J., *et al.* (2005) Risk Factors and Comorbidities in Primary Biliary Cirrhosis: A Controlled Interview-Based Study of 1032 Patients. *Hepatology*, **42**, 1194-1202. <https://doi.org/10.1002/hep.20907>
- [8] Tanaka, A., Leung, P.S.C. and Gershwin, M.E. (2019) Pathogen Infections and Primary Biliary Cholangitis. *Clinical and Experimental Immunology*, **195**, 25-34. <https://doi.org/10.1111/cei.13198>
- [9] Nilsson, H.O., Taneera, J., Castedal, M., *et al.* (2000) Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter species* by PCR, Hybridization and Partial DNA Sequencing in Human Liver Samples from Patients with Primary Sclerosing Cholangitis or Primary Biliary Cirrhosis. *Journal of Clinical Microbiology*, **38**, 1072-1076. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.3.1072-1076.2000>
- [10] Ljungh, A., Nilsson, H.O., Wadström, T., *et al.* (2005) Microbes as Trigger for Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Digestive and Liver Disease*, **37**, 803-804. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2005.06.001>
- [11] Tanaka, A., Leung, P.S. and Gershwin, M.E. (2018) Environmental Basis of Primary Biliary Cholangitis. *Experimental Biology and Medicine*, **243**, 184-189. <https://doi.org/10.1177/1535370217748893>
- [12] Tanaka, A., Leung, P.S.C. and Gershwin, M.E. (2018) Evolution of Our Understanding of PBC. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **34-35**, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.05.008>
- [13] Xu, H., Wu, Z., Feng, F., Li, Y. and Zhang, S. (2022) Low Vitamin D Concentrations and BMI Are Causal Factors for Primary Biliary Cholangitis: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1055953. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1055953>
- [14] Ebadi, M., Ip, S., Lytvvyak, E., *et al.* (2022) Vitamin D Is Associated with Clinical Outcomes in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Nutrients*, **14**, Article 878. <https://doi.org/10.3390/nu14040878>
- [15] vinh quốc Lương, K. and Hoàng Nguyễn, L.T., (2013) The Role of Vitamin D in Primary Biliary Cirrhosis: Possible Genetic and Cell Signaling Mechanisms. *Gastroenterology Research and Practice*, **2013**, Article ID: 602321. <https://doi.org/10.1155/2013/602321>
- [16] Lazaridis, K.N., Juran, B.D., Boe, G.M., *et al.* (2007) Increased Prevalence of Antimitochondrial Antibodies in First-Degree Relatives of Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, **46**, 785-792. <https://doi.org/10.1002/hep.21749>
- [17] Selmi, C., Mayo, M.J., Bach, N., *et al.* (2004) Primary Biliary Cirrhosis in Monozygotic and Dizygotic Twins: Genetics, Epigenetics and Environment. *Gastroenterology*, **127**, 485-492. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.05.005>
- [18] Juran, B.D. and Lazaridis, K.N. (2010) Update on the Genetics and Genomics of PBC. *Journal of Autoimmunity*, **35**, 181-187. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.06.005>
- [19] Lammert, C., Nguyen, D.L., Juran, B.D., Schlicht, E., Larson, J.J., Atkinson, E.J. and Lazaridis, K.N. (2013) Questionnaire Based Assessment of Risk Factors for Primary Biliary Cirrhosis. *Digestive and Liver Disease*, **45**, 589-594. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.01.028>
- [20] Menon, K.V., Angulo, P., Weston, S., Dickson, E.R. and Lindor, K.D. (2001) Bone Disease in Primary Biliary Cirrhosis: Independent Indicators and Rate of Progression. *Journal of Hepatology*, **35**, 316-323.

- [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00144-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00144-1)
- [21] Alvaro, D., Invernizzi, P., Onori, P., Franchitto, A., De Santis, A., Crosignani, A., Sferra, R., Ginanni-Corradini, S., Mancino, M.G., Maggioni, M., Attili, A.F., Podda, M. and Gaudio, E. (2004) Estrogen Receptors in Cholangiocytes and the Progression of Primary Biliary Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **41**, 905-912. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.08.022>
- [22] Menon, K.V., Angulo, P., Boe, G.M. and Lindor, K.D. (2003) Safety and Efficacy of Estrogen Therapy in Preventing Bone Loss in Primary Biliary Cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*, **98**, 889-892.
- [23] Parikh-Patel, A., Gold, E., Utts, J. and Gershwin, M.E. (2002) The Association between Gravidity and Primary Biliary Cirrhosis. *Annals of Epidemiology*, **12**, 264-272. [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(01\)00277-0](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(01)00277-0)
- [24] Milona, A., Owen, B.M., Cobbold, J.F., Willemsen, E.C., Cox, I.J., Boudjelal, M., Cairns, W., Schoonjans, K., Taylor-Robinson, S.D., Klomp, L.W., Parker, M.G., White, R., van Mil, S.W. and Williamson, C. (2010) Raised Hepatic Bile Acid Concentrations during Pregnancy in Mice Are Associated with Reduced Farnesoid X Receptor Function. *Hepatology*, **52**, 1341-1349. <https://doi.org/10.1002/hep.23849>
- [25] Sun, Y., Haapanen, K., Li, B., Zhang, W., Van de Water, J. and Gershwin, M.E. (2015) Women and Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **48**, 285-300. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8449-4>
- [26] Corpechot, C., Chrétien, Y., Chazouillères, O. and Poupon, R. (2010) Demographic, Lifestyle, Medical and Familial Factors Associated with Primary Biliary Cirrhosis. *The Journal of Hepatology*, **53**, 162-169. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.019>