

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH260517

胆管消失综合征的临床病理特征及预后分析

何燕改¹, 向田丹¹, 毛成洁², 陆忠华², 赵卫峰¹

1 苏州大学附属第一医院感染病科, 江苏 苏州 215000

2 无锡市第五人民医院肝病科, 江苏 无锡 214000

通信作者: 赵卫峰, zhaoweifeng@suda.edu.cn (ORCID: 0009-0007-2475-9600)

摘要: **目的** 比较药物与自身免疫性肝病所致胆管消失综合征(VBDS)患者的临床病理特征及预后差异,总结临床鉴别要点。**方法** 选取2018年1月—2024年6月在苏州大学附属第一医院、无锡市第五人民医院经皮肝脏活组织检查明确诊断为VBDS的67例患者为研究对象,其中药物所致VBDS(D-VBDS)18例,自身免疫性肝病所致VBDS(A-VBDS)49例。收集患者的一般资料、临床症状及体征、实验室指标、肝脏病理形态学特征及预后情况。符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验,非正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验。**结果** 67例VBDS患者中女性占比较多(80.60%),年龄以40~59岁为主(55.22%)。其中18例(26.87%)由药物引起,49例(73.13%)由自身免疫性肝病引起。VBDS患者常见的临床症状依次为尿黄(83.58%)、乏力(64.18%)、纳差(64.18%)、巩膜黄染(62.69%)、腹胀(23.88%)、皮肤瘙痒(23.88%)、恶心呕吐(20.90%)和发热(13.43%)。与D-VBDS组相比,A-VBDS组患者浆细胞浸润程度更高,毛细胆管胆栓程度更低,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为14.186、6.568, P 值均 <0.05)。D-VBDS组患者的丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、直接胆红素和间接胆红素峰值明显高于A-VBDS组,差异均有统计学意义(Z 值分别为-2.546、-2.957、-2.628、-2.772, P 值均 <0.05)。与D-VBDS组相比,A-VBDS组患者更易发生肝硬化,差异有统计学意义($\chi^2=4.682$, $P=0.030$)。**结论** 丙氨酸氨基转移酶、胆红素水平以及肝组织病理形态特点是鉴别D-VBDS和A-VBDS的客观指标,对明确诊断、判断病变损伤程度具有重要意义。自身免疫性肝病所致VBDS患者更易发展为肝硬化。

关键词: 胆管消失综合征; 活组织检查, 针吸; 病理过程; 预后**基金项目:** 国家科学自然基金(82402602)

Clinicopathological features and prognostic analysis of vanishing bile duct syndrome

HE Yangai¹, XIANG Tiandan¹, MAO Chengjie², LU Zhonghua², ZHAO Weifeng¹

1. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China;

2. Department of Hepatology, Wuxi Fifth People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China

Corresponding author: ZHAO Weifeng, zhaoweifeng@suda.edu.cn (ORCID: 0009-0007-2475-9600)

Abstract: Objective To investigate the differences in clinicopathological features and prognosis between patients with drug-induced vanishing bile duct syndrome (VBDS) and those with VBDS induced by autoimmune liver disease, and to summarize the key points for clinical differentiation. **Methods** A total of 67 patients who were diagnosed with VBDS by liver biopsy in The First Affiliated Hospital of Soochow University and Wuxi Fifth People's Hospital from January 2018 to June 2024 were enrolled as subjects, among whom 18 had drug-induced VBDS (D-VBDS group) and 49 had VBDS induced by autoimmune liver disease (A-VBDS group). Related data were collected, including general information, clinical symptoms and signs, laboratory markers, liver pathomorphological features, and prognosis. The independent-samples t test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the Mann-Whitney U test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between two groups; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between two

groups. **Results** Among the 67 VBDS patients, female patients accounted for a higher proportion (80.60%), and the patients aged 40—59 years accounted for 55.22%; there were 18 patients (26.87%) with D-VBDS and 49 patients (73.13%) with A-VBDS. Yellow urine (83.58%) was the most common clinical symptom in VBDS patients, followed by fatigue (64.18%), poor appetite (64.18%), jaundice of the sclera (62.69%), abdominal distension (23.88%), pruritus (23.88%), nausea and vomiting (20.90%), and fever (13.43%). Compared with the D-VBDS group, the A-VBDS group had a significantly higher degree of plasma cell infiltration and a significantly lower degree of canalicular bile plugs ($\chi^2=14.186$, 6.568, both $P<0.05$). Compared with the A-VBDS group, the D-VBDS group had significantly higher peak levels of alanine aminotransferase, total bilirubin, direct bilirubin, and indirect bilirubin ($Z=-2.546$, -2.957 , -2.628 , -2.772 , all $P<0.05$). Compared with the D-VBDS group, the patients in the A-VBDS group were more likely to develop liver cirrhosis ($\chi^2=4.682$, $P=0.030$). **Conclusion** The levels of alanine aminotransferase and bilirubin and liver pathomorphological features are objective indicators for differentiating D-VBDS from A-VBDS, and they are of great importance for clarifying diagnosis and determining the degree of liver injury. Patients with A-VBDS are more likely to develop liver cirrhosis.

Key words: Vanishing Bile Duct Syndrome; Biopsy, Needle; Pathologic Processes; Prognosis

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82402602)

胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome, VBDS)是由多种因素引起的肝内部分胆管树持续进行性破坏后出现的一种病理形态特征,当经皮肝脏活组织检查显示>50%的汇管区缺乏小动脉相伴行的小胆管(>11个汇管区)即可诊断为VBDS^[1]。目前,VBDS的确切病因及病理机制尚不明确,可能涉及先天性畸形、遗传性疾病、自身免疫性疾病、感染、缺血性损伤以及药物性损害等多种因素^[2]。研究显示,原发性胆汁性胆管炎和原发性硬化性胆管炎在疾病进展的晚期阶段均可能发展为VBDS^[3]。此外,有限的研究提示肿瘤性疾病(特别是淋巴瘤)或药物性肝损伤等病因与VBDS存在关联^[4-5]。VBDS临床主要表现为胆汁淤积,严重时可进展为肝硬化、肝衰竭,甚至需要行肝移植或导致死亡^[6]。病理组织学检查是诊断VBDS的金标准,仅依靠症状体征及血清学指标难以确诊,因此临床上常被漏诊或误诊。目前,国内外关于VBDS的临床研究数据较少,因此,本研究通过回顾性分析经皮肝脏活组织检查病理明确诊断为VBDS患者的临床资料,探讨药物所致VBDS(drug-induced VBDS, D-VBDS)与自身免疫性肝病所致VBDS(autoimmune liver disease induced VBDS, A-VBDS)患者的临床特征、病理及预后差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2018年1月—2024年6月在苏州大学附属第一医院、无锡市第五人民医院经皮肝脏活组织检查明确诊断为VBDS的患者作为研究对象,根据患者的病因不同将其分为D-VBDS组、A-VBDS组。

纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)符合VBDS病理诊断标准,即经皮肝脏活组织检查显示>50%的汇管区缺乏小动脉相伴行的小胆管(>11个汇管区);(3)明确诊断为D-VBDS或A-VBDS, D-VBDS患者均有明确药物史, A-VBDS患者根据实验室检查、相关自身抗体以及肝脏病理形态综合评估,均符合自身免疫性肝病的诊断标准;(4)随访时间≥6个月。排除标准:(1)临床资料不完整;(2)合并酒精性肝病、脂肪性肝病、病毒性肝炎及遗传代谢性肝病等;(3)经腹部影像学检查诊断胆道完全或不完全梗阻、肿瘤压迫胆道系统。

1.2 观察指标 收集患者的一般资料(年龄、性别)、用药史、发病至诊断时间、临床表现及体征、病程中的血清学指标[包括血常规、凝血功能、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(gamma glutamyl-transferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBil)、白蛋白、球蛋白、总胆汁酸、胆碱酯酶、总胆固醇、甘油三酯等]以及经皮肝脏活组织检查病理结果、转归及随访。

1.3 经皮肝脏活组织检查及VBDS诊断方法 所有患者均由专科医生在超声引导下经皮肝脏活组织检查,肝穿刺标本长度>1.0 cm。肝穿刺标本均进行10%甲醛溶液固定,乙醇脱水,石蜡包埋连续切片,常规进行苏木精-伊红染色,网状纤维+Masson染色、淀粉酶消化过碘酸希夫法染色、细胞角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)和

CK19免疫组化染色。按照VBDS病理诊断标准(1个视野中>50%的汇管区中出现小叶间胆管缺失,肝活组织标本中至少包括11个汇管区),由高级职称病理专科医生在光镜下独立诊断。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入67例VBDS患者,其中男13例,女54例,男女比例为1:4.15;年龄28~78岁,平均(53.76±12.75)岁;病因构成方面,A-VBDS组49例,包括自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎以及重叠综合征;D-VBDS组18例。VBDS常见的临床症状依次为尿黄、乏力、纳差、巩膜黄染、腹胀、皮肤瘙痒、恶心呕吐、发热。两组患者的基线特征比较,差异均无统计学意义(P 值均>0.05)(表1)。

2.2 两组VBDS患者肝脏病理特征比较 与D-VBDS组

患者相比,A-VBDS组患者的肝脏病理显示浆细胞浸润程度较高,而毛细胆管胆栓程度较低,差异均有统计学意义(P 值均<0.05)。两组VBDS患者中大部分可见肝细胞胆色素沉积、脂肪变性、CK7/CK19阳性胆管上皮细胞以及细胆管增生,少部分可见淤胆性菊形团及泡沫样细胞,差异均无统计学意义(P 值均>0.05)(表2)。

2.3 两组VBDS患者实验室指标比较 对两组患者病程中各生化指标的峰值进行比较,结果显示,D-VBDS组患者的ALT、TBil、DBil和IBil的峰值明显高于A-VBDS组患者,差异均有统计学意义(P 值均<0.05);而两组患者的血红蛋白、血小板计数和国际标准化比值的水平比较,差异均无统计学意义(P 值均>0.05)(表3)。

2.4 两组VBDS患者的临床转归情况 两组VBDS患者均完成至少6个月的随访,D-VBDS组患者平均随访7.3个月,A-VBDS组患者平均随访9.2个月。D-VBDS组患者中有2例(11.11%)出现肝硬化,而A-VBDS组患者中有19例(38.78%)出现肝硬化,差异有统计学意义($P < 0.05$)。D-VBDS组患者中,有2例患者出现肝衰竭,1例患者死亡;A-VBDS组患者中则无肝衰竭和死亡病例。随访期间,两组均无患者接受肝移植(表4)。

表1 67例VBDS患者的人口学特征及临床特征
Table 1 Demographic and clinical characteristics of 67 patients with VBDS

特征	总计($n=67$)	D-VBDS组($n=18$)	A-VBDS组($n=49$)	χ^2 值	P 值
性别[例(%)]				1.104	0.293
男	13(19.40)	5(27.78)	8(16.33)		
女	54(80.60)	13(72.22)	41(83.67)		
年龄[例(%)]				0.130	0.937
≥60岁	21(31.34)	6(33.33)	15(30.61)		
40~59岁	37(55.22)	10(55.56)	27(55.10)		
18~39岁	9(13.43)	2(11.11)	7(14.29)		
发病到诊断时间[例(%)]				0.934	0.627
<30 d	27(40.30)	7(38.89)	20(40.82)		
30~180 d	23(34.33)	5(27.78)	18(36.73)		
>180 d	17(25.37)	6(33.33)	11(22.45)		
临床表现[例(%)]					
发热	9(13.43)	3(16.67)	6(12.24)	0.221	0.638
乏力	43(64.18)	13(72.22)	30(61.22)	0.693	0.405
纳差	43(64.18)	12(66.67)	31(63.27)	0.066	0.797
腹胀	16(23.88)	4(22.22)	12(24.49)	0.037	0.847
皮肤瘙痒	16(23.88)	6(33.33)	10(20.41)	1.210	0.271
巩膜黄染	42(62.69)	14(77.78)	28(57.14)	2.396	0.122
尿黄	56(83.58)	17(94.44)	39(79.59)	2.116	0.146
恶心呕吐	14(20.90)	4(22.22)	10(20.41)	0.026	0.871

注:VBDS,胆管消失综合征;D-VBDS,药物所致胆管消失综合征;A-VBDS,自身免疫性肝病所致胆管消失综合征。

表2 两组VBDS患者的肝脏病理特征
Table 2 Hepatic pathological features in VBDS patients between the two groups

项目	D-VBDS组(n=18)	A-VBDS组(n=49)	χ^2 值	P值
汇管区炎症[例(%)]			2.763	0.096
有	17(94.4)	49(100.0)		
无	1(5.6)	0(0.0)		
汇管区纤维化[例(%)]			2.763	0.096
有	17(94.4)	49(100.0)		
无	1(5.6)	0(0.0)		
浆细胞[例(%)]			14.186	<0.001
有	5(27.8)	38(77.6)		
无	13(72.2)	11(22.4)		
小叶内炎症[例(%)]			0.282	0.595
有	16(88.9)	41(83.7)		
无	2(11.1)	8(16.3)		
毛细胆管胆栓[例(%)]			6.568	0.010
有	6(33.3)	4(8.2)		
无	12(66.7)	45(91.8)		
肝细胞胆色素沉积[例(%)]			0.118	0.731
有	15(83.3)	39(79.6)		
无	3(16.7)	10(20.4)		
淤胆性菊型团[例(%)]			0.373	0.541
有	0(0.0)	1(2.0)		
无	18(100.0)	48(98.0)		
泡沫样细胞[例(%)]			0.125	0.724
有	4(22.2)	9(18.4)		
无	14(77.8)	40(81.6)		
脂肪变性[例(%)]			0.206	0.650
有	13(72.2)	38(77.6)		
无	5(27.8)	11(22.4)		
CK7胆管上皮细胞[例(%)]			2.763	0.096
有	17(94.4)	49(100.0)		
无	1(5.6)	0(0.0)		
CK19胆管上皮细胞[例(%)]			2.763	0.096
有	17(94.4)	49(100.0)		
无	1(5.6)	0(0.0)		
细胆管增生[例(%)]			0.176	0.675
有	10(55.6)	30(61.2)		
无	8(44.4)	19(38.8)		

注:VBDS,胆管消失综合征;D-VBDS,药物所致胆管消失综合征;A-VBDS,自身免疫性肝病所致胆管消失综合征;CK7,细胞角蛋白7;CK19,细胞角蛋白19。

3 讨论

VBDS是一种以肝内胆管进行性减少或消失为主要病理特征的临床综合征。流行病学数据显示,VBDS在临床上相对少见,仅占有小胆管疾病的0.5%左右^[7]。然而,VBDS由于其潜在的致命性结局和渐进性病程,是

近年来重新被重视的一类胆管疾病。随着药物种类的增加,中草药、保健品的广泛使用,以及临床医师认识水平的提高,近年来报道的D-VBDS病例呈上升趋势^[8]。自身免疫性肝病患者在疾病进展的过程中,遭受免疫攻击的小胆管可逐渐破坏、消失,最终发展为VBDS^[9]。VBDS的预后差异较大,主要取决于病因、胆管损伤程度

表3 两组患者实验室指标的比较

Table 3 Comparison of laboratory test results between the two groups

实验室指标	D-VBDS组(n=18)	A-VBDS组(n=49)	Z值	P值
ALT(U/L)	709.0(157.1~800.5)	72.4(57.0~138.9)	-2.546	0.011
AST(U/L)	364.0(98.7~490.0)	89.0(60.0~127.9)	-1.337	0.181
ALP(U/L)	216.0(139.5~386.1)	287.0(153.0~340.0)	-0.965	0.335
GGT(U/L)	253.0(158.2~297.9)	239.0(157.0~634.0)	-0.820	0.412
TBil(μmol/L)	29.0(19.5~99.5)	27.0(19.0~64.0)	-2.957	0.003
DBil(μmol/L)	15.8(8.0~76.7)	14.6(9.1~38.3)	-2.628	0.009
IBil(μmol/L)	14.1(10.4~25.6)	12.6(9.4~25.7)	-2.772	0.006
白蛋白(g/L)	44.1(40.3~44.1)	39.1(37.4~42.3)	-0.310	0.757
球蛋白(g/L)	26.6(23.5~32.2)	27.6(25.7~32.3)	-1.867	0.062
总胆汁酸(μmol/L)	94.0(6.0~214.5)	56.0(23.0~117.0)	-0.650	0.516
胆碱酯酶(U/L)	8 030.0(6 705.0~11 033.5)	6 819.0(4 602.0~7 827.0)	-0.700	0.484
总胆固醇(mmol/L)	4.9(4.4~5.3)	6.1(4.8~7.9)	-1.491	0.136
甘油三酯(mmol/L)	1.1(1.0~1.7)	2.1(1.5~2.6)	-0.395	0.693
血红蛋白(g/L)	108.0(96.0~126.0)	106.0(90.0~123.0)	-1.928	0.090
血小板计数(×10 ⁹ /L)	110.0(94.0~140.5)	107.0(88.5~128.0)	-1.720	0.055
国际标准化比值	0.93(0.89~1.03)	0.96(0.91~1.06)	-0.978	0.328

注:D-VBDS,药物所致胆管消失综合征;A-VBDS,自身免疫性肝病所致胆管消失综合征;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;ALP,碱性磷酸酶;GGT,γ-谷氨酰转移酶;TBil,总胆红素;DBil,直接胆红素;IBil,间接胆红素。

表4 两组患者的临床转归

Table 4 Clinical outcomes between the two groups

项目	D-VBDS组(n=18)	A-VBDS组(n=49)	χ ² 值	P值
肝硬化[例(%)]	2(11.11)	19(38.78)	4.682	0.030
肝衰竭[例(%)]	2(11.11)	0(0.00)	5.612	0.069
死亡[例(%)]	1(5.56)	0(0.00)	2.763	0.269

注:D-VBDS,药物所致胆管消失综合征;A-VBDS,自身免疫性肝病所致胆管消失综合征。

及范围,部分患者可能进展为胆汁性肝硬化甚至肝衰竭,需考虑肝移植治疗^[10]。因此,深入探究VBDS的病因、临床及病理特征等,对指导临床决策和改善患者预后具有重要意义。

本研究结果显示,VBDS患者中女性占比(80.60%)显著高于男性。首先,D-VBDS是VBDS的重要亚型,而女性对药物性肝损伤的易感性更高,尤其是对某些抗生素(如阿莫西林-克拉维酸)、非甾体抗炎药和中草药等,这些药物在女性中的使用频率较高,且女性可能因代谢差异对药物毒性更敏感^[11]。其次,自身免疫性因素在VBDS发病中起重要作用,如原发性胆汁性胆管炎和原发性硬化性胆管炎均好发于女性,可能与雌激素调节免疫反应有关,进而促进胆管上皮的自身免疫损伤^[12-13]。因此,VBDS发病的性别差异可能与药物代谢、免疫调节及激素水平相关。本研究中67例VBDS患者以中老年患者为主。有研究表明,VBDS好发于中老年,主要与药

物性病因在该年龄段使用频率更高、年龄相关免疫调节异常、胆管修复能力下降以及对损伤更敏感等因素相关^[14]。此外,VBDS从发病到确诊的时间通常较长,本研究中有25.37%的VBDS患者在发病6个月后才获确诊。VBDS患者早期症状缺乏特异性,临床表现主要与进行性胆汁淤积相关,如尿黄、乏力纳差、巩膜黄染和皮肤瘙痒等,易被误诊为普通肝炎。因此,临床上高度怀疑VBDS时,需及时进行经皮肝脏活组织检查以明确诊断。同时,VBDS本身是由多种病因导致的临床综合征,明确VBDS诊断后需追溯根本病因。以上多种因素共同导致临床上明确VBDS的诊断需要较长时间。

本研究比较了两组VBDS患者的肝脏病理特征,发现绝大多数患者均存在小叶内炎症、汇管区炎症及纤维化。汇管区炎症是胆管上皮细胞受损后引发的固有免疫和适应性免疫应答的共同结果,表现为淋巴细胞、浆细胞等炎性细胞浸润于汇管区。淤积的胆汁酸不仅是炎症刺激物,也是促纤维化介质,能激活肝星状细胞,促进胶原沉积,从而驱动汇管区及其周围区域的纤维化进程^[15]。本研究结果显示,77.6%的A-VBDS患者肝脏病理中可见浆细胞浸润,显著高于D-VBDS患者,这一病理差异与其对应的发病机制相符。浆细胞是产生抗体的效应细胞,其显著浸润提示存在抗原驱动的、T细胞辅助的体液免疫应答。在A-VBDS中,浆细胞浸润是针对自身抗原产生高滴度自身抗体的组织学体现,是一种免疫

介导性胆管损伤;而D-VBDS的损伤主要为药物或其代谢产物对胆管的直接毒性作用,以及胆管细胞再生和凋亡的失衡。本研究结果显示,D-VBDS组患者存在更显著的毛细胆管胆栓,提示其肝细胞内胆汁淤积和分泌功能障碍更为急剧和严重,这通常与药物及其代谢产物对胆汁分泌装置的直接、快速抑制有关,导致胆汁迅速在毛细胆管内凝固形成胆栓^[16-17]。相比之下,A-VBDS患者主要表现为免疫攻击汇管区小胆管的形态特点。本研究中两组VBDS患者绝大多数存在CK7、CK19胆管上皮细胞以及细胆管增生,无明显差异。D-VBDS和A-VBDS的起始诱因和免疫机制虽然不同,但最终都导向胆管上皮细胞损伤与修复这一共同病理终点。CK7和CK19是胆管上皮细胞的标志性细胞角蛋白,细胆管增生是肝脏对胆管损伤的一种非特异性修复反应^[18]。当胆管破坏后,肝祖细胞或被激活的肝细胞会发生向胆管表型的分化,形成增生的、不规则的细胆管结构,这一过程由高度保守的修复信号通路驱动,因此不同病因导致相似程度的胆管损伤时,其组织学表现可能趋同^[19-20]。这一现象也表明,单纯依靠这些标志物难以区分VBDS的病因,必须结合更具特异性的线索(如浆细胞浸润特点、毛细胆管胆栓程度等)进行综合判断。

在生化指标峰值方面,本研究结果显示,D-VBDS患者的ALT、TBil、DBil及IBil水平显著高于A-VBDS患者。这一差异揭示了两者在损伤模式和急性程度上的不同病理生理机制。D-VBDS患者大多数病理过程兼具显著的肝细胞毒性,许多导致VBDS的药物或其活性代谢产物,不仅能靶向损伤胆管上皮细胞,也能直接攻击肝细胞,引起广泛的肝细胞坏死和溶解,从而导致ALT的急剧升高^[21]。同时,大量肝细胞功能受损会导致胆红素的结合与排泄障碍,加之胆管结构破坏造成的胆汁流出梗阻,共同导致了更为严重的高胆红素血症^[22]。而A-VBDS通常是一个慢性过程,其免疫攻击高度特异性地针对胆管上皮细胞,其标志是ALP和GGT的显著升高,肝细胞受累相对较轻,ALT和胆红素水平在疾病早期通常仅轻度升高^[23]。两组VBDS患者的ALP、GGT水平无明显差异,均明显高于正常值。研究表明,胆管损伤是VBDS的共同核心环节,无论是药物直接毒性还是自身免疫攻击,其最终的病理终点都是胆管结构的破坏和消失,从而导致ALP和GGT显著升高^[24]。因此,临床上对于出现ALP、GGT持续升高的患者,及时进行肝脏活组织检查对于早期发现VBDS具有重要意义。

本研究分析两组VBDS患者的临床转归情况发现,在随访至少6个月的情况下,A-VBDS组患者中肝硬化

的发生率显著高于D-VBDS组患者。A-VBDS的发病机制是一种慢性、持续性的自身免疫攻击,即使通过熊去氧胆酸等治疗,其自身的免疫异常往往难以彻底清除,导致胆管损伤持续进展,这种长期炎症与纤维化累积导致肝硬化的发生^[25]。而D-VBDS在确诊后立即停用可疑药物,为肝脏修复和胆管再生创造了条件;此外,药物性肝损伤因有明确的用药史和相对急性的病程,更易引起临床警觉,从而可能更早获得干预,发展至肝硬化的风险显著降低^[26]。本研究的18例D-VBDS患者中,2例患者出现肝衰竭,1例死亡,两组差异没有统计学意义,可能与本研究的样本量较少有关,未来需要更大规模的前瞻性研究加以验证。既往研究表明,D-VBDS患者较A-VBDS患者预后更差,其更差的预后与更显著的生化及组织学损伤程度相平行^[27]。D-VBDS患者血清TBil水平更高,提示胆汁淤积更为严重,肝脏活组织检查显示毛细胆管胆栓形成更为突出,直接反映了胆汁排泄障碍的严重性。这些更严重的胆汁淤积性损伤可能是导致肝细胞功能衰竭加速、最终预后不良的关键病理生理基础。

综上所述,VBDS好发于女性、中老年患者,药物性及自身免疫性因素是其主要病因。VBDS患者临床表现主要与胆汁淤积相关,缺乏特异性。VBDS的诊断依赖于肝脏活组织检查,D-VBDS患者肝组织中浆细胞浸润程度低于A-VBDS患者,而毛细胆管胆栓程度高于A-VBDS患者,这对明确VBDS的病因具有参考价值。D-VBDS患者的ALT、胆红素水平明显高于A-VBDS患者。VBDS患者总体预后不佳,可进展为肝硬化、肝衰竭等,其中A-VBDS患者更易发展为肝硬化。因此,早期明确诊断并及时进行治疗,对于延缓疾病进展并改善VBDS患者预后具有重要意义。

伦理学声明: 本研究于2025年11月4日经由苏州大学附属第一医院医学伦理委员会审批通过,批号:20251042。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 何燕改和赵卫峰负责研究方案设计及学术论文撰写;何燕改、毛成洁和向田丹负责数据收集,资料分析,图表制作;赵卫峰和陆忠华负责构思写作框架,指导论文撰写,审阅修改至最终定稿。

参考文献:

- [1] BESSONE F, HERNÁNDEZ N, TANNO M, et al. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: From pathogenesis to diagnosis and

- therapeutics[J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41(3): 331-348. DOI: 10.1055/s-0041-1729972.
- [2] NAKANUMA Y, TSUNEYAMA K, HARADA K. Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001, 8(4): 303-315. DOI: 10.1007/s005340170002.
- [3] PUSL T, BEUERS U. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(22): 3487-3495. DOI: 10.3748/wjg.v12.i22.3487.
- [4] ZAFAR M, FAROOQ M, BUTLER-MANUEL W, et al. Vanishing bile duct syndrome associated with non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis E virus infection[J]. *Cureus*, 2022, 14(1): e21328. DOI: 10.7759/cureus.21328.
- [5] FARAGALLA K, LAU H, WANG HL, et al. Cloxacillin-induced acute vanishing bile duct syndrome: A case study and literature review [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(10): 4633-4638. DOI: 10.1111/bcp.15445.
- [6] ZHANG HY, JIANG P, MEI SB, et al. Carbamazepine-induced DRESS complicated by HLH and VBDS: A case report[J]. *J Asthma Allergy*, 2025, 18: 655-664. DOI: 10.2147/JAA.S505666.
- [7] BONKOVSKY HL, KLEINER DE, GU JZ, et al. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements[J]. *Hepatology*, 2017, 65(4): 1267-1277. DOI: 10.1002/hep.28967.
- [8] DOBREVA I, KARAGYOZOV P. Drug-induced bile duct injury-a short review[J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 21(4): 256-259. DOI: 10.2174/1389200221666200420100129.
- [9] JIA YB, LIU L, DENG BC, et al. Atypical primary biliary cholangitis results in vanishing bile duct syndrome with cutaneous xanthomas: A case report[J]. *Diagn Pathol*, 2022, 17(1): 57. DOI: 10.1186/s13000-022-01228-1.
- [10] DESMET VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease[J]. *J Hepatol*, 1997, 26(Suppl 1): 31-35. DOI: 10.1016/s0168-8278(97)82330-6.
- [11] WANG QL, HUANG A, WANG JB, et al. Chronic drug-induced liver injury: Updates and future challenges[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 627133. DOI: 10.3389/fphar.2021.627133.
- [12] TRẦN THỊ T, IMAI N, INUKAI Y, et al. Decline of persistent jaundice in a patient with autoimmune hepatitis and vanishing bile duct syndrome treated with elobixibat for constipation[J]. *Cureus*, 2025, 17(3): e80021. DOI: 10.7759/cureus.80021.
- [13] LEVY C, BOWLUS CL. Primary biliary cholangitis: Personalizing second-line therapies[J]. *Hepatology*, 2025, 82(4): 895-910. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001166.
- [14] WANG JL, WANG SF, WU CF, et al. Antibiotic-associated vanishing bile duct syndrome: A real-world retrospective and pharmacovigilance database analysis[J]. *Infection*, 2024, 52(3): 891-899. DOI: 10.1007/s15010-023-02132-6.
- [15] ZIMMER CL, VON SETH E, BUGGERT M, et al. A biliary immune landscape map of primary sclerosing cholangitis reveals a dominant network of neutrophils and tissue-resident T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(599): eabb3107. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb3107.
- [16] VISENTIN M, LENGGENHAGER D, GAI ZB, et al. Drug-induced bile duct injury[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4): 1498-1506. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.08.033.
- [17] WASUWANICH P, CHOUDRY H, SO JM, et al. Vanishing bile duct syndrome after drug-induced liver injury[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(9): 102015. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.102015.
- [18] DESMET VJ, van EYKEN P, SCIOT R. Cytokeratins for probing cell lineage relationships in developing liver[J]. *Hepatology*, 1990, 12(5): 1249-1251. DOI: 10.1002/hep.1840120530.
- [19] GUPTA V, SEHRAWAT TS, PINZANI M, et al. Portal fibrosis and the ductular reaction: Pathophysiological role in the progression of liver disease and translational opportunities[J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(4): 675-690. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.07.044.
- [20] QIU ZX, HUANG LX, WANG XX, et al. Exploring the pathogenesis of autoimmune liver diseases from the heterogeneity of target cells[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(7): 659-666. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00531.
- [21] CHALASANI N, BONKOVSKY HL, FONTANA R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340-1352. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- [22] SKAT-RØRDAM J, LYKKESFELDT J, GLUUD LL, et al. Mechanisms of drug induced liver injury[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1): 213. DOI: 10.1007/s00018-025-05744-3.
- [23] LYTIVYAK E, HIRSCHFELD G, SHREEKUMAR D, et al. Pathogenesis, non-invasive assessments and treatment of hepatic fibrosis in autoimmune liver diseases[J]. *Liver Int*, 2025, 45(8): e70190. DOI: 10.1111/liv.70190.
- [24] REAU NS, JENSEN DM. Vanishing bile duct syndrome[J]. *Clin Liver Dis*, 2008, 12(1): 203-217. DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.007.
- [25] HOURI I, HIRSCHFELD GM. Primary biliary cholangitis: Pathophysiology[J]. *Clin Liver Dis*, 2024, 28(1): 79-92. DOI: 10.1016/j.cld.2023.06.006.
- [26] DEGOTT C, FELDMANN G, LARREY D, et al. Drug-induced prolonged cholestasis in adults: A histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia[J]. *Hepatology*, 1992, 15(2): 244-251. DOI: 10.1002/hep.1840150212.
- [27] LV TT, YU HT, HAN X, et al. Histopathological features predicting long-term clinical outcomes in patients with vanishing bile duct syndrome[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(5): 1161-1169. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00039.

收稿日期: 2025-11-09; 录用日期: 2026-01-04

本文编辑: 朱晶

引证本文: HE YG, XIANG TD, MAO CJ, et al. Clinicopathological features and prognostic analysis of vanishing bile duct syndrome[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(5): 1118-1124.

何燕改, 向田丹, 毛成洁, 等. 胆管消失综合征的临床病理特征及预后分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(5): 1118-1124.