

自身免疫性肝病相关病理特征*

苗 琪 陈晓宇[#]

上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所 (200001)

摘要 肝脏组织学在自身免疫性肝病 (AILD) 的诊治中发挥重要作用。AILD 主要包括自身免疫性肝炎 (AIH)、原发性胆汁性胆管炎 (PBC, 旧称原发性胆汁性肝硬化)、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、IgG4 相关硬化性胆管炎 (IgG4-SC) 和肝脏 IgG4 疾病。AIH 组织学特征性表现为界面性肝炎伴淋巴-浆细胞浸润、“玫瑰花环样”肝细胞和淋巴细胞穿入现象;慢性非化脓性破坏性胆管炎伴上皮样肉芽肿形成需考虑 PBC;胆管周围“洋葱皮样”纤维化提示 PSC;席纹状纤维化伴大量 IgG4 阳性浆细胞浸润需考虑 IgG4-SC。临床医师与病理医师充分联系与沟通有利于提高 AILD 的诊治水平。

关键词 自身免疫性肝病; 病理学; 组织学; 诊断; 治疗

Pathological Features of Autoimmune Liver Diseases MIAO Qi, CHEN Xiaoyu. *Division of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai (200001)*

Correspondence to: CHEN Xiaoyu, Email: 1621508481@qq.com

Abstract Autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC, formerly known as primary biliary cirrhosis), primary sclerosing cholangitis (PSC), IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) and IgG4-related hepatopathy are the main categories of autoimmune liver diseases (AILDs), and liver biopsy is important for their diagnosis and management. The characteristic histological features of AIH are interface hepatitis with portal lymphoplasmacytic infiltration, hepatic rosette formation and emperipolesis. Chronic nonsuppurative destructive cholangitis and epithelioid granuloma are frequently seen in PBC. PSC is characterized by ‘onion-skin’ type periductal fibrosis, while storiform fibrosis with IgG4-positive plasmacytic infiltration usually indicates IgG4-SC. Closer cooperation between clinicians and pathologists may improve the diagnosis and management of AILDs.

Key words Autoimmune Liver Diseases; Pathology; Histology; Diagnosis; Therapy

自身免疫性肝病 (autoimmune liver diseases, AILD) 是一组由自身免疫耐受异常引发的肝胆炎症性疾病, 主要包括自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC, 旧称原发性胆汁性肝硬化)、原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC)、IgG4 相关硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC) 和肝脏 IgG4 疾病。随着抗病毒药物的使用和疫苗的常规化接种, 病毒性肝炎发病率逐渐下降, AILD 成为近年引起肝损的一个重要病因。该病的诊断常需结合临床表现、自身抗体、免疫球蛋白和肝脏组织学综合判断, 尤其

是对于那些临床表现非特异、自身抗体阴性者, 肝脏组织学的诊断价值更为突出。本文着重阐述上述几种 AILD 的组织病理学特征。

一、AIH

AIH 是因免疫耐受异常而对自身肝脏组织产生免疫攻击的一种疾病, 女性多见, 以血清高免疫球蛋白、自身抗体阳性为特点, 免疫抑制剂治疗效果好^[1]。

1. 组织学表现: AIH 组织病理学表现多种多样, 可为急性 (小叶炎、中央静脉炎), 也可为慢性 (门管区炎), 纤维化程度也不尽相同。目前组织学上虽无确诊的形态学改变, 但出现以下病理特点支持 AIH 的诊断。

①界面性肝炎 (interface hepatitis, 图 1): 界面指肝实质 (肝细胞) 与间质 (门管区/纤维间隔) 交界

处。在疾病状态下,该处炎症细胞向小叶内延伸,导致肝细胞呈单个或小簇状坏死、脱落,界面呈“虫蛀”状,病变严重时可出现桥接坏死。根据界面破坏范围,界面性肝炎可分为轻、中、重度。轻度:局灶性门管区破坏;中度:<50%的门管区或纤维间隔破坏;重度:>50%的门管区或纤维间隔破坏。中度及以上界面性肝炎支持 AIH 诊断,但其同样可见于其他慢性肝病,如病毒性或药物性肝炎甚至 PBC 中,但程度一般较轻^[2]。

②淋巴-浆细胞浸润:多见于门管区及其周围。浆细胞分泌的免疫球蛋白有助于鉴别 AIH 与 PBC,前者以 IgG 阳性浆细胞为主,后者为 IgM 阳性。需警惕的是,近 30% 的 AIH 患者浆细胞浸润并不明显甚至缺失^[3]。

③“玫瑰花环样”肝细胞(hepatic rosette formation,图2):指由 3~5 个水样变性的肝细胞形成假腺样结构,因形似玫瑰花而得名。亦可见于毛细胆管胆汁淤积,但后者往往伴胆栓形成。

④穿入现象(emperipolesis):指淋巴细胞主动进入肝细胞的现象,多见于界面炎附近,是 AIH 的另一典型组织学表现^[4],其出现数量与肝内炎症和纤维化程度呈正相关。发生穿入的细胞主要为 CD8⁺T 细胞,可诱导肝细胞发生凋亡,可能参与 AIH 的发病^[5]。

其他少见的 AIH 组织学表现包括小叶中央坏死^[6-7]、多核或巨核肝细胞^[8]以及胆管损伤^[9]。

2. AIH 积分系统中的组织学权重:1993 年国际自身免疫性肝炎小组(IAIHG)制订了 AIH 的描述性诊断标准和积分系统^[10],并于 1999 年更新^[11]。组织病理学计分在总分中占 5 分(19%, 5/26),具体如下:界面性肝炎(+3)、门管区和小叶内淋巴-浆细胞浸润(+1)、肝细胞呈“玫瑰花环样”改变(+1)、无上述表现(-5)、胆管改变(-3)、其他非典型改变(-3)。

由于上述积分系统过于复杂,2008 年 IAIHG 提出了 AIH 简化诊断标准,将肝组织学变化归纳为三类:典型、符合和不典型^[4]。“典型”AIH 表现包括界面性肝炎伴门管区/小叶内淋巴-浆细胞浸润、肝细胞“玫瑰花环样”改变和穿入现象,三项同时存在计 2 分;“符合”AIH 指慢性肝炎伴淋巴细胞浸润,但缺乏典型 AIH 的三项特征,计 1 分;“不典型”为

有支持其他诊断的组织学表现,计 0 分。旧积分系统中如肝组织学出现脂肪变性、铁沉积或胆管改变时需减分,简化系统则无减分项目,最高分为 2 分(25%, 2/8)。简化积分系统中,肝脏组织学所占比例较前提高而且是不可或缺的^[12]。

3. 病理与临床的联系:组织学在 AIH 的诊治中发挥重要作用。除上述诊断价值外,AIH 患者在停用免疫抑制剂前需行肝组织学检查。肝脏组织学炎症的消退通常迟于生化缓解,因此即使是生化指标正常的患者,停药前也应考虑肝活检^[13-14]。组织学疾病缓解指小叶内炎症和界面性肝炎减退或消失,存在界面性肝炎伴浆细胞浸润时停用免疫抑制剂可能导致疾病复发^[15]。AIH 复发的组织学表现与未经治疗的初发患者相似。

4. 鉴别诊断:急性发病的 AIH 可出现小叶中央坏死和小叶炎,需与急性病毒性肝炎和药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)进行鉴别。由于药物本身可诱发持续性 AIH,AIH 与 DILI 的鉴别较为困难。近年来,不同研究小组尝试单纯从组织学上鉴别两者,发现这两类疾病均可出现界面性肝炎、局灶坏死和门管区炎症,但 AIH 的上述表现较 DILI 更为严重^[16-17]。AIH 特有的组织学表现包括浆细胞浸润、“玫瑰花环样”肝细胞和穿入现象;而汇管区中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润、肉芽肿形成、肝内胆汁淤积和脂肪变多见于 DILI。此外,DILI 与 AIH 相比纤维化程度较轻。

以慢性肝损伤为表现的 AIH 常需与慢性病毒性肝炎、其他 AILD 如 PBC、PSC 以及 Wilson 病鉴别。血清病毒学指标可鉴别病毒性肝炎。部分 PBC 门管区可出现浆细胞以及界面性肝炎,但非化脓性胆管炎、肉芽肿、胆管缺失一般不会出现在 AIH 中。PSC 可出现界面性肝炎,但通常会有胆管上皮萎缩、消失以及管周纤维化,MRCP 影像学有助于区分。Wilson 病也可有类似 AIH 的表现,但多见于年轻人,肝活检常有脂肪变和糖原核(肝细胞核空泡样变),肝组织中有铜沉积,基因检测可确诊。

二、PBC

PBC 是病因不明、以肝内小胆管进行性破坏为特征的慢性肝内胆汁淤积性疾病。该病多见于中年女性,以黄疸和瘙痒为临床表现,结合血清碱性磷酸酶(ALP)升高和抗线粒体抗体(AMA)阳性可

确诊^[18]。

1. 组织学表现:PBC 的特征性组织学表现为慢性非化脓性破坏性胆管炎(chronic nonsuppurative destructive cholangitis,图 3),又称旺炽性胆管炎,表现为门管区淋巴-浆细胞浸润破坏小叶间胆管(直径 40~80 μm 的胆管),出现上皮水肿、空泡化、扭曲等,有时被破坏的胆管上皮磷脂样物质渗出,可引起周围组织细胞吞噬和上皮样细胞聚集,形成肉芽肿。随着病变的进展,门管区增生的细胆管可随浸润的炎症细胞一起向小叶内延伸(胆汁性界面炎),肝细胞出现羽毛样变、Mallory-Denk 小体等胆汁淤积表现,最终形成肝硬化。PBC 的纤维间隔周围常有水肿形成空晕样结构,且结节大小不一,形成“七巧板样”,门管区胆管数量明显减少甚至缺失。胆管缺失的传统定义是在至少含 10 个门管区的足量标本中,50%的门管区内小叶间胆管缺失。近年这一标准改变为:①至少 10%的门管区内肝动脉无胆管伴行,或②不同门管区内至少 2 个肝动脉无胆管伴行,而不论总的门管区数量。

2. 组织学分期和分级:目前最常用 PBC 分期系统是 Scheuer^[19]和 Ludwig^[20],两者差异不大,具体如下。1 期:门管区炎症,可伴有非化脓性胆管损伤;2 期:门管区周围炎和纤维化;3 期:纤维间隔形成,胆管减少或缺失;4 期:肝硬化。需指出的是,PBC 各门管区病变不一致,同一病例中可见不同分期。上述分期简单易行,但个人判断的主观性较大。此外,其仅反映胆管炎症情况,并没有反映肝实质和胆汁淤积。

近年 Nakanuma 等^[21]针对 PBC 提出了一项新的组织学分期和分级系统。分级由胆管炎和肝实质炎症(界面炎和小叶炎)组成;分期取决于三个指标:纤维化、胆管缺失和胆汁淤积。该系统的优势在于:①新增胆管缺失和胆汁淤积,使 PBC 分期更为精准;②新增小叶炎症强弱,反映 PBC 肝实质免疫损伤程度;③有效降低肝活检取样误差^[22-23]。

3. 病理与临床的联系:通常情况下,PBC 的诊断无需借助组织学,但 AMA 阴性或怀疑合并 AIH 重叠综合征时需行肝穿刺活检。肉芽肿是 PBC 相对特异性的表现,但常因活检标本体积小或炎症细胞聚集而不易辨别,CD11c 免疫组化染色可显著提高 PBC 肉芽肿的检出率^[24]。此外,Hering 管[可由

角蛋白-19(CK-19)标记]减少或消失可提示超早期 PBC,有利于早期诊断^[25]。

4. 鉴别诊断:①丙型肝炎:有时也可表现为淋巴细胞聚集,但常伴有脂肪变,免疫组化检测有助于鉴别,血清病毒学有助于明确。②PSC:以累及大胆管为主,主要表现为胆管上皮萎缩、变性和纤维化,炎症程度较轻。③结节病:常见多个肉芽肿,周围有纤维组织包绕,门管区和小叶内均可见,全身其他部位也能发现。④DILI:门管区可有嗜酸性粒细胞浸润,结合用药史有助于鉴别。

三、PSC

PSC 是一种罕见的以肝内外胆管弥漫性纤维化甚至狭窄为特征的进行性胆汁淤积性肝胆疾病,最终导致胆汁性肝硬化和肝功能衰竭^[26]。

1. 组织学表现:原发性 PSC 基本的组织学改变是中等或大胆管(直径大于 100 μm)周围“洋葱皮样”管周纤维化以及胆管上皮变性、萎缩,最终为透明的瘢痕组织所取代(图 4)。肝穿刺标本出现上述表现加上小叶间胆管数量减少,对 PSC 具有诊断价值。PSC 主要累及大胆管,肝穿刺活检诊断率不高,手术切除标本更易诊断。此外,PSC 存在仅累及小胆管的亚型,表现为胆管上皮萎缩、纤维化甚至被瘢痕组织取代,肝活检时需警惕。

2. 组织学分期:与 PBC 基本相同,日本 Nakanuma 分期和分级系统同样适用于 PSC^[27]。

3. 鉴别诊断:与 PBC 相比,PSC 的胆管炎症程度往往较轻,以胆管上皮变性、萎缩、消失为主,有时可见胆管周围纤维化,而非干酪样肉芽肿则多见于 PBC。此外,PSC 还需与继发性硬化性胆管炎(如手术后、肝外结石、移植后)鉴别。

四、重叠综合征

重叠综合征指两种 AILD 的重叠,鉴于 PBC 重叠 PSC 病例罕见,目前认为重叠综合征主要包括 AIH-PBC 和 AIH-PSC,以前者居多,占有 PBC 的 5%~15%^[28-29]。由于单纯 PBC 可表现为门管区淋巴-浆细胞浸润,单纯 AIH 亦可出现胆管损伤,组织学上诊断 AIH-PBC 重叠综合征需谨慎。诊断需同时满足胆管炎/胆管缺失和明显界面炎/小叶炎,ALP 和 ALT/AST 同时升高,AMA 和抗平滑肌抗体(ASMA)阳性。AIH-PSC 重叠综合征需在 PSC(胆管萎缩、缺失、管周纤维化)的基础上出现中-重度界

面性肝炎伴淋巴-浆细胞浸润。

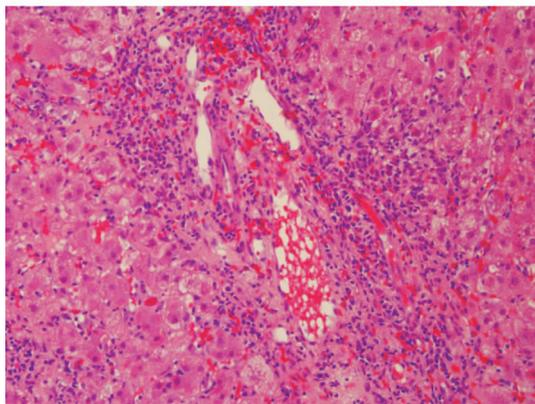


图1 界面性肝炎(HE染色, ×200)

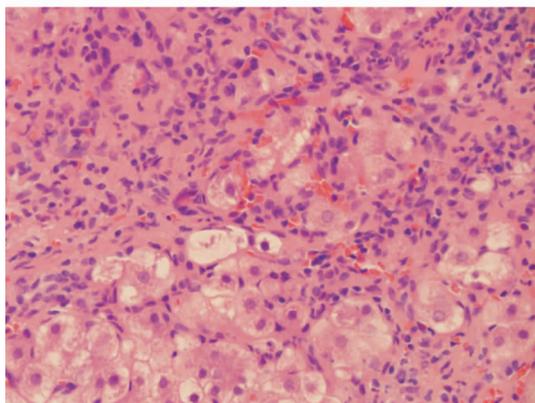


图2 “玫瑰花环样”肝细胞(HE染色, ×400)

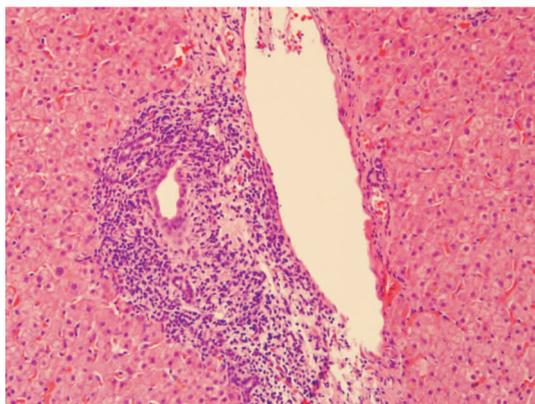


图3 非化脓性破坏性胆管炎(HE染色, ×200)

五、IgG4-SC

IgG4-SC 是一种以血清 IgG4 升高、胆管周围纤维组织中多量 IgG4 阳性浆细胞浸润、对激素应答良好为特征的慢性疾病,常合并自身免疫性胰腺炎。

1. 组织学表现:①显著淋巴-浆细胞浸润(图5);②IgG4 阳性浆细胞 > 10 个/HPF(图6)或 IgG4 阳性细胞/IgG 阳性细胞 > 40%;③席纹状纤维化;④闭塞性静脉炎^[30-31]。需注意的是,IgG4-SC 虽然

胆管周围炎症明显,但胆管上皮一般不受损;肝活检因样本量小,往往无法找到大量 IgG4 阳性浆细胞,以至诊断困难。此外,胰腺、唾液腺、泪腺、淋巴结、腹膜后腔也可见淋巴-浆细胞浸润。

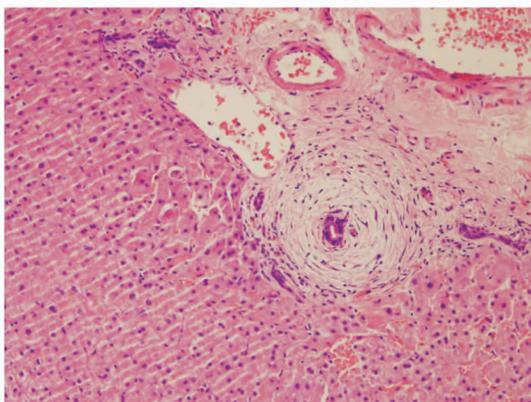


图4 “洋葱皮样”管周纤维化(HE染色, ×200)

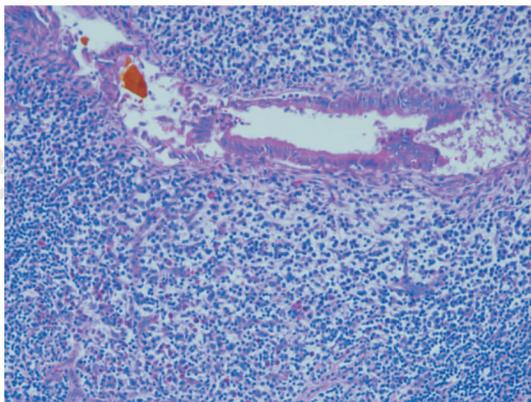


图5 间质显著淋巴-浆细胞浸润(HE染色, ×200)

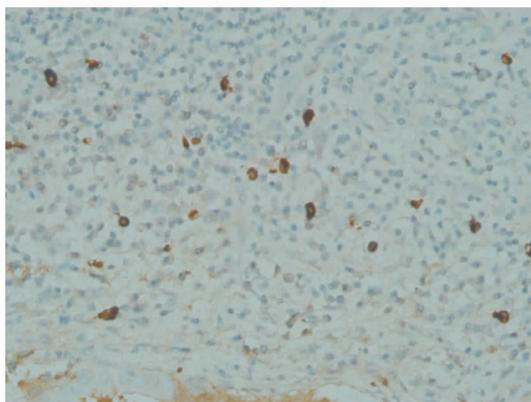


图6 每高倍视野多于 10 个 IgG4 阳性浆细胞(免疫组化染色, ×400)

2. 鉴别诊断:该病需与经典的 PSC 鉴别。PSC 可出现纤维闭塞性胆管炎、“洋葱皮样”改变以及胆管缺失,而 IgG4-SC 以席纹状纤维化和 IgG4 阳性浆细胞浸润为主,胆管损伤一般较少。此外,IgG4-SC

还需与胆管癌鉴别。

六、肝脏 IgG4 疾病

肝脏 IgG4 疾病是新近提出的一类影响肝实质细胞的炎症性疾病,包括 IgG4 相关 AIH 和 IgG4 相关肝脏疾病^[32]。

IgG4 相关 AIH 的组织学表现与典型 AIH 相似,但有血清 IgG4 升高以及肝组织学见大量 IgG4 阳性浆细胞浸润。其诊断标准与 IgG4-SC 相似,包括:①血清 IgG4 > 1.35 g/L;②肝组织 IgG4 阳性浆细胞 > 10 个/HPF 或 IgG4 阳性细胞/IgG 阳性细胞 > 40%;③慢性肝炎背景上出现中央或桥接坏死;④伴有或曾有 IgG4 相关疾病。同时出现上述四项可明确诊断;出现①、②、③很可能诊断;出现任意二项则可能诊断。

IgG4 相关肝脏疾病指 IgG4-SC 和 I 型自身免疫性胰腺炎引起的肝脏病变,组织学表现包括门管区炎症、大胆管损伤、门管区硬化、小叶内炎症和胆汁淤积。

七、结语

综上所述,组织病理学在 AILD 的诊治中发挥重要作用。一般而言,以肝细胞损伤为主的表现(如界面性肝炎伴淋巴-浆细胞浸润、“玫瑰花环样”改变、穿入现象)常考虑为 AIH;以胆管炎症为主(慢性非化脓性胆管炎、上皮样肉芽肿)考虑为 PBC;以胆管纤维化为主常考虑为 PSC 或 IgG4-SC。需指出的是,组织学表现常存在“一对多”或“非特异性”现象。所谓“一对多”是指一种病理学表现见于多种疾病,如界面性肝炎除见于 AIH,同样会出现在 Wilson 病或病毒性肝炎中;胆管损伤或缺失除见于 PBC、PSC,还可出现在 DILI 中。而“非特异性”表现指某个疾病不常见的组织学表现,如 PBC 可出现轻度界面性肝炎,AIH 同样可伴有胆管损伤。此外,活检取样误差也会对诊断造成影响,如 PSC 活检组织中不一定能找到胆管周围“洋葱皮样”纤维化,IgG4-SC 可能未见 IgG4 阳性浆细胞浸润,加之重叠现象的出现更使得 AILD 的组织学表现错综复杂。因此作为一种诊断手段,组织学仍存在一定的局限性。临床医师应加强与病理医师的联系与沟通,提供详细的临床资料将有益于提高 AILD 的诊断率。

参考文献

- 1 Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139 (1): 58-72. e4.
- 2 Washington MK. Autoimmune liver disease: overlap and outliers[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20 Suppl 1: S15-S30.
- 3 Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis[J]. *Gut*, 2011, 60 (12): 1611-1629.
- 4 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2008, 48 (1): 169-176.
- 5 Miao Q, Bian Z, Tang R, et al. Emperipolesis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2015, 48 (2-3): 226-235.
- 6 Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, et al. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation [J]. *J Clin Pathol*, 2006, 59 (3): 246-249.
- 7 Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, et al; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients[J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70 (11): 961-969.
- 8 Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG. Postinfantile giant-cell transformation in hepatitis[J]. *Hepatology*, 1992, 16 (2): 327-333.
- 9 Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury [J]. *Hepatology*, 2001, 34 (4 Pt 1): 659-665.
- 10 Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group[J]. *Hepatology*, 1993, 18 (4): 998-1005.
- 11 Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis [J]. *J Hepatol*, 1999, 31 (5): 929-938.
- 12 Qiu D, Wang Q, Wang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in

- Chinese patients[J]. *J Hepatol*, 2011, 54 (2): 340-347.
- 13 Carpenter HA, Czaja AJ. The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and its variants [J]. *Clin Liver Dis*, 2002, 6 (3): 685-705.
- 14 Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110 (7): 993-999.
- 15 Verma S, Gunuwan B, Mendler M, et al. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99 (8): 1510-1516.
- 16 Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2011, 54 (3): 931-939.
- 17 Harada K, Hiep NC, Ohira H. Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis [J]. *Hepatol Res*, 2017, 47 (10): 963-971.
- 18 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2009, 50 (1): 291-308.
- 19 Scheuer P. Primary biliary cirrhosis[J]. *Proc R Soc Med*, 1967, 60 (12): 1257-1260.
- 20 Scheuer PJ. Ludwig Symposium on biliary disorders — part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Mayo Clin Proc*, 1998, 73 (2): 179-183.
- 21 Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement[J]. *Pathol Int*, 2010, 60 (3): 167-174.
- 22 Bioulac-Sage P. Primary biliary cirrhosis: a new histological staging and grading system proposed by Japanese authors [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35 (5): 333-335.
- 23 Harada K, Hsu M, Ikeda H, et al. Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47 (2): 174-181.
- 24 You Z, Wang Q, Bian Z, et al. The immunopathology of liver granulomas in primary biliary cirrhosis [J]. *J Autoimmun*, 2012, 39 (3): 216-221.
- 25 Khan FM, Komarla AR, Mendoza PG, et al. Keratin 19 demonstration of canal of Hering loss in primary biliary cirrhosis: “minimal change PBC”? [J]. *Hepatology*, 2013, 57 (2): 700-707.
- 26 Tabibian JH, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: a review and update on therapeutic developments[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 7 (2): 103-114.
- 27 de Vries EM, de Krijger M, Färkkilä M, et al. Validation of the prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis: An international cohort study[J]. *Hepatology*, 2017, 65 (3): 907-919.
- 28 Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy[J]. *Hepatology*, 1998, 28 (2): 296-301.
- 29 Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58 (2): 326-343.
- 30 Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al; Research Committee of IgG4-related Diseases; Research Committee of Intractable Diseases of Liver and Biliary Tract; Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Japan Biliary Association. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012 [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19 (5): 536-542.
- 31 Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011[J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22 (1): 21-30.
- 32 Nakanuma Y, Ishizu Y, Zen Y, et al. Histopathology of IgG4-Related Autoimmune Hepatitis and IgG4-Related Hepatopathy in IgG4-Related Disease [J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36 (3): 229-241.

(2018-04-19 收稿;2018-04-25 修回)