

自身免疫性肝炎诊治进展*

姜 晔 王绮夏 马 雄[#]

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 自身免疫性肝炎(AIH)是一种由免疫介导的慢性进展性肝脏炎症性疾病,成人和儿童均可起病,女性患者居多。AIH 以高血清 IgG/ γ -球蛋白血症、自身抗体阳性、界面性肝炎为主要特征,临床表现多样。近年 AIH 发病率逐年上升,如不及时治疗可进展为肝硬化、肝衰竭。免疫抑制治疗对 AIH 至关重要,可明显改善患者生存率。本文主要对 AIH 的诊治新进展作一概述。

关键词 自身免疫性肝炎; 免疫抑制剂; 诊断; 治疗

Advances in Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis JIANG Pan, WANG Qixia, MA Xiong. Division of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai (200001)

Correspondence to: MA Xiong, Email: maxiongmd@163.com

Abstract Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic progressive immune-mediated inflammatory liver disease. Both adults and children could be involved and women are more often affected. AIH is characterized by elevation of serum IgG/hypergammaglobulinemia, autoantibodies and interface hepatitis with diverse clinical spectrum. The incidence of AIH is increasing in recent years. If not treated timely, it may lead to cirrhosis and liver failure. Immunosuppressive therapy is crucial for improving patients' survival rate. This article summarized the advances in diagnosis and treatment of AIH.

Key words Autoimmune Hepatitis; Immunosuppressive Agents; Diagnosis; Therapy

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种由免疫介导的慢性进展性肝脏炎症性疾病^[1-2],近年其发病率呈上升趋势^[3],亚太地区 AIH 患病率为 4/10 万人~24.5/10 万人,年发病率为 0.67/10 万人~2/10 万人^[4-5]。成人和儿童均可起病,男女患者比例为 1:4,以高血清 IgG/ γ -球蛋白血症、自身抗体阳性、中-重度界面性肝炎为主要特征^[6]。AIH 临床表现多样,可隐匿起病、无明显症状,亦可急性起病甚至表现为急性肝衰竭^[1,7]。未经治疗的 AIH 患者早期死亡率高达 40%~50%,存活患者亦大多进展为肝硬化、肝功能衰竭和门静脉高压;接受治疗的 AIH 患者 5 年生存率则超过 90%^[8]。因此,早期诊断和早期治疗对改善 AIH 患者的预后极为关键^[9]。

一、AIH 的诊断

AIH 的诊断基于患者的临床表现、生化指标、血清学检查和病理表现^[10-13]。国际自身免疫性肝炎小组(IAIHG)分别于 1999 年和 2008 年推出 AIH 综合诊断积分系统(修订版)^[14]和 AIH 简化积分系统^[15],后者对自身抗体、血清 IgG 水平、肝脏组织学改变和排除病毒性肝炎四个项目进行评分,每个项目最高计 2 分,共计 8 分;>6 分为“可能”的 AIH, ≥ 7 分可确诊 AIH^[15]。综合诊断积分系统具有良好的敏感性和特异性,但较为复杂,多用于科研;简化积分系统较前者简单易行,但可能漏诊部分不典型患者^[16]。

二、AIH 的治疗

AIH 的治疗分为诱导缓解和维持缓解治疗^[10],患者需长期服用免疫抑制剂^[17]。治疗目标是达到疾病缓解,包括生化缓解和组织学缓解,前者指转氨酶、总胆红素、血清 IgG 和 γ -球蛋白水平恢复正常,后者指肝组织活检中界面性肝炎消失^[8]。临床表现、实验室指标和组织学特点在连续 2~3 年的治

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.05.002

* 基金项目:国家自然科学基金国际合作与交流项目(81620108002);国家自然科学基金面上项目(81771732, 81570511, 81770564);上海市卫生计生系统优秀青年医学人才培养计划(2017YQ037);上海市青年科技启明星计划(18QA1402700)

[#] 本文通信作者,Email: maxiongmd@163.com

疗中部分改善或无改善的患者,定义为应答不完全^[8]。对于 AIH 的治疗方案,多由临床试验得出结论^[8,10,18],缺乏高质量证据支持。

1. 治疗方案

① 诱导缓解治疗:对于 AIH 的诱导缓解治疗,推荐泼尼松(龙)单药或联合硫唑嘌呤两种方案,泼尼松(龙)起始剂量为 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,并逐渐减量^[18]。对于激素剂量和疗程,目前尚未达成共识^[10,19]。

2010 年美国肝病研究学会发布的 AIH 诊治指南推荐泼尼松(龙)起始治疗剂量为 60 mg/d ,或泼尼松(龙) 30 mg/d 联合硫唑嘌呤(50 mg/d 或 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)^[11]。2015 年欧洲肝脏研究学会发布的 AIH 临床实践指南推荐以泼尼松(龙) $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 起始治疗,诱导 2 周后如总胆红素水平低于 $100 \mu\text{mol/L}$,可加用硫唑嘌呤(50 mg/d),并逐渐调整至维持剂量 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[12]。一项临床实践研究^[17]显示,以泼尼松(龙) 40 mg/d 起始治疗并缓慢减量,相较于泼尼松(龙) 30 mg/d 快速减量,患者可更快达到生化应答,且在维持治疗中更少复发。

布地奈德属第二代糖皮质激素,超过 90% 的药物在肝脏内首过消除,可改善 AIH 患者的肝脏炎症活动度^[20-21]。由于布地奈德和泼尼松(龙)通过同一受体发挥作用,故对泼尼松(龙)应答欠佳的患者通常对布地奈德反应亦较差。因失去首过消除优势,合并肝硬化的 AIH 患者难以从布地奈德治疗中获益,并可能导致门静脉血栓和全身感染风险增加^[8,12,18,21]。研究^[22]表明对于儿童和青少年 AIH 患者,布地奈德联合硫唑嘌呤能诱导和维持缓解,但该方案诱导缓解的效果似弱于泼尼松(龙)。

② 维持缓解治疗:一旦获得缓解(转氨酶和血清 IgG 水平正常、肝脏内无炎症活动),推荐硫唑嘌呤单药或联合糖皮质激素维持治疗^[11-13]。硫唑嘌呤是重要的维持缓解治疗药物,目前相关检查可预测硫唑嘌呤的疗效和不良反应。硫唑嘌呤是嘌呤类似物,通过干扰 DNA 合成发挥作用,尤其是在快速增殖的细胞(如淋巴细胞)中^[8]。硫唑嘌呤可在体内硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)等的作用下转化为 6-甲基巯基嘌呤(6-MMP)、6-巯鸟嘌呤核苷酸(6-TGN)等代谢产物,从而发挥作用。由于 TPMT 活性

的个体差异,硫唑嘌呤代谢产物浓度在人群中存在差异性,基线 TPMT 检测可用于预测硫唑嘌呤的不良不良反应风险^[8,10,12-13,18]。对标准硫唑嘌呤治疗应答欠佳的 AIH 患者,应考虑检测其 TPMT 活性和硫唑嘌呤代谢产物浓度,有助于评估硫唑嘌呤的依从性、疗效和毒性^[8]。

此外,有研究^[23]表明,硫唑嘌呤单药或联合泼尼松(龙)用于 AIH 患者的维持缓解治疗,疗效优于泼尼松(龙)单药治疗。硫唑嘌呤联合布地奈德在无肝硬化的 AIH 患者中亦可维持缓解并减少糖皮质激素的不良不良反应^[20]。最近德国学者的一项回顾性研究^[21]提示布地奈德对不能耐受或泼尼松(龙)依赖的 AIH 患者有一定治疗价值,但对部分患者疗效有限。该研究纳入的 60 例 AIH 患者(其中女性 51 例)因不能耐受或依赖泼尼松(龙)而改为布地奈德单药或联合其他免疫抑制剂[硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯(MMF)、6-巯基嘌呤(6-MP)、泼尼松(龙)]治疗,治疗 6、12、24 个月的生化应答率分别为 55%、70% 和 67%,但有 25% 的患者因对布地奈德应答不完全或因其不良反应而改回以泼尼松(龙)治疗。

③ 疗程和停药:目前关于标准免疫抑制治疗的疗程尚无定论,但有回顾性研究^[24]发现所有长期缓解后停药的患者均出现缓解缺失或复发。由于免疫抑制治疗的不良反应,关于停药标准的讨论从未停止^[18]。2010 年美国肝病研究学会和 2015 年欧洲肝脏研究学会提出的 AIH 指南均建议稳定的生化缓解至少持续 24 个月,方可考虑停药^[11-12]。AIH 的生化活动性与组织学严重程度并不完全一致,组织学缓解通常晚于生化指标改善,因而在停止免疫抑制治疗前随访组织学已被广泛认可^[10,12,18]。肝脏瞬时弹性成像可作为监测 AIH 患者肝纤维化的无创手段,然而组织学仍是最准确的指标^[18]。

2. 替代治疗:对于不能耐受标准治疗或对标准治疗应答欠佳的 AIH 患者,MMF 和钙调磷酸酶抑制剂是常用的二线药物,已有很多研究证实这两类药物对 AIH 有效,但仍缺乏随机对照试验数据证实^[8,10-12,18-19]。硫唑嘌呤的初级代谢产物 6-MP 或别嘌呤醇联合小剂量硫唑嘌呤亦可作为替代治疗的选择^[8,25]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂、甲氨蝶呤、环磷酰胺等免疫抑制剂也已被尝试

用于治疗 AIH。此外,生物制剂(如英夫利西单抗、利妥昔单抗)和个体化的免疫调节治疗可能为 AIH 患者提供新的治疗选择^[8,11-13,18-19]。

①MMF:MMF 是一个常用的 AIH 二线治疗药物^[11-13]。然而对硫唑嘌呤应答欠佳的患者,对 MMF 的应答也不理想^[10,18]。MMF 对合并肝硬化 AIH 患者的疗效差于无肝硬化患者,且感染率更高^[26]。MMF 起始剂量为 0.5~1.0 g/d,诱导缓解剂量通常为 1.0~2.0 g/d,维持治疗剂量通常为 0.5~1.0 g/d,且一般联合糖皮质激素使用^[8]。MMF 最主要的不良反应是胃肠道反应,包括恶心、呕吐和腹泻,也可出现血细胞减少、头痛、胰腺炎、神经精神症状、皮肤反应等不良反应^[8,26]。长期应用 MMF 的有效性和安全性仍需进一步探究,但因其具有致畸性,不建议用于妊娠期女性,对其是否可用于有生育需求的男性则尚存争议^[19]。

②钙调磷酸酶抑制剂(环孢素、他克莫司):对标准免疫抑制治疗应答欠佳的 AIH 患者属高危人群,易进展为肝硬化或出现感染并发症^[18],钙调磷酸酶抑制剂常用于此类患者。环孢素、他克莫司均可改善 AIH 患者的生化和免疫学指标^[8,11,13,18,27]。针对环孢素治疗 AIH 的研究有限,目前观点认为应权衡其疗效与不良反应(包括高血压、肾功能损害、高脂血症、胰腺炎、神经毒性等)^[8]。同样,关于他克莫司治疗 AIH 的经验亦较少,需密切监测其不良反应,如胃肠道反应、肾毒性、高血压等^[8]。一项全球多中心回顾性研究^[28]表明,对于不能耐受标准治疗的 AIH 患者,MMF 和他克莫司均有很高的维持缓解率;而对标准治疗应答欠佳者,他克莫司比 MMF 完全应答率更高。

③ 6-MP 单药或硫唑嘌呤联合别嘌呤醇:一些不能耐受硫唑嘌呤的 AIH 患者,可耐受其初级代谢产物 6-MP,有效性和安全性已得到证实;但对硫唑嘌呤应答欠佳的 AIH 患者,6-MP 可能亦无效^[25]。别嘌呤醇是黄嘌呤氧化酶抑制剂,可影响硫唑嘌呤的代谢过程及其代谢产物浓度。研究显示别嘌呤醇联合小剂量硫唑嘌呤可在对硫唑嘌呤不应答或不耐受的 AIH 患者中发挥作用,使患者的生化指标得到改善^[8]。

④ mTOR 抑制剂:mTOR 抑制剂包括雷帕霉素、依维莫司,多用于肝移植术后抗排斥治疗。mTOR

抑制剂具有肾脏保护作用,可用于肾功能不全的移植术后患者和钙调磷酸酶抑制剂导致肾功能损害的移植术后患者^[8]。目前小规模研究显示 mTOR 抑制剂对 AIH 有一定治疗作用,但需进一步研究证实^[8,12,18]。

⑤其他免疫抑制剂:甲氨蝶呤和环磷酰胺也被尝试用于治疗 AIH,但从有效性和安全性角度考虑,目前尚无有力证据推荐其用于 AIH 患者的补救治疗^[8,11-13]。

⑥生物制剂和个体化的免疫调节治疗:基于近年关于细胞因子在肝脏炎症中作用的研究,靶向治疗有可能为难治性 AIH 患者提供新的机遇。英夫利西单抗对难治性 AIH 有一定治疗作用,但需密切监测感染性并发症,其有效性和安全性仍需进一步研究^[8,12-13,18]。利妥昔单抗是人-鼠嵌合型 CD20 单克隆抗体,病例报道显示其可改善难治性 AIH 患者的生化指标和组织学表现^[8,12-13,18]。个体化的免疫调节治疗可能是未来的治疗方向,如抑制细胞毒性 T 细胞(CTL 细胞)活性、增强调节性 T 细胞功能、诱导 CTL 细胞凋亡等^[8,18]。此外,CTL 细胞抗原 4 免疫球蛋白(CTLA-4-Ig)、白细胞介素-2(IL-2)、重组 IL-10、胚胎植入前因子(PIF)、CD3 抗体、B 细胞活化因子等有可能为 AIH 的治疗提供新手段^[8,18]。

⑦肝移植:肝移植是 AIH 重要的补救治疗手段,尤其是对于急性重症且对糖皮质激素无应答者^[8],但有 20%~30% 的 AIH 患者在肝移植术后复发^[8,18-19]。移植术后免疫抑制剂和免疫调节剂的选择对 AIH 移植术后复发有一定影响^[19]。有文献报道长期小剂量糖皮质激素联合其他免疫抑制剂可预防移植术后 AIH 复发^[29]。增强免疫抑制治疗,如重新使用或采用更大剂量的糖皮质激素和(或)优化钙调磷酸酶抑制剂剂量,有助于控制移植术后 AIH 复发^[8]。对于难治性 AIH,可加用雷帕霉素或硫唑嘌呤^[8]。

三、特殊类型 AIH

1. 急性重症 AIH:对于急性重症 AIH,目前尚无统一定义,通常是指存在急性肝功能衰竭和肝性脑病、腹水等并发症的 AIH^[18-19]。临床诊断和治疗急性重症 AIH 极具难度^[18,30-31]。最新研究^[32]认为大剂量传统免疫抑制治疗对急性重症 AIH 患者有效。治疗 5~7 d 后应评估疗效,一旦应答不佳或出

现明显的肝性脑病,应进行肝移植评估^[18]。

2. 儿童 AIH: 儿童 AIH 的诊断和管理与成人 AIH 面临相似的挑战,但 18 岁以下起病的 AIH 患者似更易复发、需行肝移植且生存期较短^[33]。儿童 AIH 的诊断评分标准应重新评估,如自身抗体滴度界值应低于成人^[19]。对于同时存在胆管改变和门管区炎症的患者应密切随访,约 50% 的儿童 AIH 患者可出现硬化性胆管炎的特征性胆管改变,并被诊断为自身免疫性硬化性胆管炎或早期原发性硬化性胆管炎(PSC)^[19,34]。儿童 AIH 患者在肝移植前后均可能合并肠道炎症,提示肠-肝对话的存在^[19]。与成人患者不同的是,自身抗体滴度对监测儿童 AIH 患者的疾病活动性有意义,因此除转氨酶和血清 IgG 水平恢复正常外,儿童 AIH 患者的治疗目标还需达到自身抗体转阴或呈低滴度水平^[12,18]。对于儿童 AIH 的治疗目前尚无共识^[19]。合并自身免疫性硬化性胆管炎的 AIH 患者除应用泼尼松(龙)和硫唑嘌呤治疗外,还需联合应用熊去氧胆酸(15~20 mg/kg)^[18]。

四、结语

综上所述,AIH 的诊断较为复杂,需结合患者临床表现、生化指标、血清学检查和病理表现综合诊断。AIH 的治疗为个体化的长期治疗,由于标准治疗方案的不良反应和局限性,部分患者难以耐受或应答欠佳,因此需进一步探索二线药物和治疗方案。期待未来有更多有效的治疗药物和治疗方案应用于临床,为 AIH 的个体化、精准化管理提供选择。

参考文献

- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (1): 54-66.
- Webb GJ, Hirschfield GM, Krawitt EL, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 247-292.
- Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study [J]. *J Hepatol*, 2014, 60 (3): 612-617.
- Yang F, Wang Q, Bian Z, et al. Autoimmune hepatitis: East meets west [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30 (8): 1230-1236.
- Wang QX, Yan L, Ma X. Autoimmune Hepatitis in the Asia-Pacific Area [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6 (1): 48-56.
- Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. Autoimmune hepatitis [J]. *Lancet*, 2013, 382 (9902): 1433-1444.
- Wang Q, Yang F, Miao Q, et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2016, 66: 98-107.
- Roberts SK, Kemp W. Salvage Therapies for Autoimmune Hepatitis: A Critical Review [J]. *Semin Liver Dis*, 2017, 37 (4): 343-362.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology & Chinese Society of Infectious Diseases. Chinese consensus on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2015) [J]. *J Dig Dis*, 2017, 18 (5): 247-264.
- Liberal R, de Boer YS, Andrade RJ, et al; International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45 (5): 723-732.
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [J]. *Hepatology*, 2010, 51 (6): 2193-2213.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (4): 971-1004.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Purnak T, Efe C, Kav T, et al. Treatment Response and

- Outcome with Two Different Prednisolone Regimens in Autoimmune Hepatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62 (10): 2900-2907.
- 18 Liwinski T, Schramm C. Autoimmune hepatitis - update on clinical management in 2017 [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41 (6): 617-625.
 - 19 Sebode M, Hartl J, Vergani D, et al; International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda [J]. *Liver Int*, 2018, 38 (1): 15-22.
 - 20 Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139 (4): 1198-1206.
 - 21 Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, et al. Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16 (2): 260-267. e1.
 - 22 Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al; European Autoimmune Hepatitis-Budesonide Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents [J]. *J Pediatr*, 2013, 163 (5): 1347-1353. e1.
 - 23 Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *J Hepatol*, 2010, 53 (1): 191-198.
 - 24 van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission [J]. *J Hepatol*, 2013, 58 (1): 141-147.
 - 25 Hübener S, Oo YH, Than NN, et al. Efficacy of 6-Mercaptopurine as Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis and Azathioprine Intolerance [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14 (3): 445-453.
 - 26 Roberts SK, Lim R, Strasser S, et al; ALA Clinical Research Network. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Patients With Autoimmune Hepatitis and Suboptimal Outcomes After Standard Therapy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16 (2): 268-277.
 - 27 Than NN, Wiegand C, Weiler-Normann C, et al. Long-term follow-up of patients with difficult to treat type 1 autoimmune hepatitis on Tacrolimus therapy [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51 (3): 329-336.
 - 28 Efe C, Hagström H, Ytting H, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15 (12): 1950-1956. e1.
 - 29 Krishnamoorthy TL, Miezyńska-Kurtycz J, Hodson J, et al. Longterm corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease [J]. *Liver Transpl*, 2016, 22 (1): 34-41.
 - 30 Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome [J]. *J Hepatol*, 2014, 61 (4): 876-882.
 - 31 Weiler-Normann C, Lohse AW. Acute autoimmune hepatitis: many open questions [J]. *J Hepatol*, 2014, 61 (4): 727-729.
 - 32 Sonthalia N, Rathi PM, Jain SS, et al. Natural History and Treatment Outcomes of Severe Autoimmune Hepatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51 (6): 548-556.
 - 33 Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, et al. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis [J]. *Hepatology*, 2015, 62 (5): 1524-1535.
 - 34 Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Paediatric Autoimmune Liver Disease [J]. *Dig Dis*, 2015, 33 Suppl 2: 36-46.

(2018-03-15 收稿)