

原发性硬化性胆管炎诊治进展

郭冠亚 陈 瑜 韩 英*

空军军医大学西京医院消化病医院(710032)

摘要 原发性硬化性胆管炎(PSC)是一种慢性胆汁淤积性肝病,以肝内外胆管弥漫性炎症和纤维化所致的多灶性胆管狭窄为特征。PSC 常呈隐匿性起病,可进行性加重,最终进展为胆汁性肝硬化和肝功能衰竭。大部分 PSC 患者合并炎症性肠病,且胆管癌等恶性肿瘤发生风险显著增加。目前 PSC 的发病机制尚不清楚,缺乏有效治疗药物。本文围绕 PSC 诊治的关键问题,综述近年来的相关进展,包括影像学诊断共识、预后评估方法以及研发中的新药等。

关键词 原发性硬化性胆管炎; 胆管造影术; 熊去氧胆酸; 炎症性肠病; 肠道微生态; 预后分层

Advances in Diagnosis and Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis GUO Guanya, CHEN Yu, HAN Ying.
Xijing Hospital of Digestive Diseases, the Air Force Military Medical University, Xi'an (710032)

Correspondence to: HAN Ying, Email: hanying@fmmu.edu.cn

Abstract Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic liver disease characterized by inflammation, fibrosis, and stricture of the intra- and/or extrahepatic bile ducts. PSC is frequently insidious onset, but may aggravate progressively and ultimately leading to biliary cirrhosis and eventually hepatic failure. Most of the PSC patients are associated with inflammatory bowel disease, and the risk of hepatobiliary malignancy especially cholangiocarcinoma increases significantly. So far, the mechanism of PSC is not clearly known and lacking effective medical therapy. This article provides a comprehensive review on advances in diagnosis and treatment of PSC, including the consensus on imaging diagnosis, prognostic stratification and new drugs in ongoing trials.

Key words Primary Sclerosing Cholangitis; Cholangiography; Ursodeoxycholic Acid; Inflammatory Bowel Disease; Intestinal Microecology; Prognostic Stratification

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是一种以肝内外胆管多灶性狭窄为特征的慢性胆汁淤积性肝病,患者可于任何年龄段发病,但诊断时年龄多在 30~40 岁,65%~70% 为男性,约 70% 合并炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),以溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)为主。PSC 患者的胆管癌发生风险增加约 400 倍,终身累积胆管癌发生率可达 20%,大部分患者逐步进展为肝硬化和终末期肝病,中位无移植生存期为 15~20 年。根据目前全球流行病学资料,PSC 的年发病率为 0.4/10 万人~2/10 万人,北欧国家患病率最高,达到 16.2/10 万人。近年,美国胃肠病学会(ACG)和欧洲肝脏研究学会(EASL)先后发布 PSC 相关诊疗指南,中华医学会也于 2015 年发布我国首部 PSC 诊疗专家共识,促进了 PSC 的规范诊

疗。但目前 PSC 的发病机制尚不清楚,临床表现和疾病进程个体差异较大,准确诊断和系统管理仍较为棘手,亟待有效药物的开发。本文对近年来 PSC 诊治的相关进展作一综述。

一、PSC 的诊断

PSC 起病隐匿,且临床表现个体差异较大,近半数患者确诊时无任何临床症状,仅因体检发现胆汁淤积指标或胆管影像学异常而就诊。现有的多部 PSC 诊疗指南均建议基于胆汁淤积血清生化指标异常、典型影像学表现以及除外其他胆汁淤积病因进行诊断^[1-3]。

1. 实验室检查:PSC 的生化改变通常表现为胆汁淤积血清指标碱性磷酸酶(ALP)和 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)升高,但并无明确的诊断界值。胆红素水平升高多提示疾病已进展至中晚期或发生显性胆管狭窄。转氨酶水平一般正常,如显著升高,需考虑重叠自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的可能。PSC 缺乏具有诊断价值的自身抗体,

尽管 26% ~ 94% 的患者抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 阳性, 但缺乏特异性; 也有一部分患者抗核抗体 (ANA) 阳性, 需与 AIH 鉴别; 极少数患者抗线粒体抗体 (AMA) 阳性, 需与原发胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC) 鉴别。部分患者出现免疫球蛋白升高, 但临床意义并不明确; 约 10% 的患者血清 IgG4 升高, 这部分患者的疾病进程相对加快^[4], 需与 IgG4 相关硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC) 鉴别。

2. 影像学检查: 胆管影像学检查对于 PSC 的诊断和鉴别诊断至关重要。内镜逆行胰胆管造影 (ERCP) 是既往诊断 PSC 的金标准, 但作为一种有创检查, 可能发生胰腺炎、细菌性胆管炎以及穿孔、出血等多种严重并发症。目前指南均推荐无创的磁共振胰胆管造影 (MRCP) 作为 PSC 诊断的首选方法^[1-3], 典型影像学表现为肝外和 (或) 肝内胆管局限或弥漫性狭窄, 呈“串珠”状改变。MRCP 与 ERCP 诊断 PSC 的准确性相当 (83% 和 85%)。一项基于 6 个前瞻性研究的 meta 分析显示, MRCP 的诊断敏感性和特异性分别为 86% 和 94%^[5]。

由于 MRCP 对远端胆总管和边缘区肝内胆管的显像较差, 对于部分临床可疑 PSC 但 MRCP 正常的患者, 在警惕小胆管 PSC 的同时, 可行 ERCP 以提高诊断准确性。随着 3T 高磁场强度、三维成像以及造影剂等技术的使用, MRCP 的分辨率显著提高, MRCP 结果正常者中 ERCP 发现异常的可能性显著减小。近年研究^[6]显示, 与基于临床症状诊断相比, MRCP 筛查能使 IBD 患者中 PSC 的检出率提高约 3 倍, 具有较好的早期亚临床 PSC 诊断能力。国际 PSC 研究组最近对 MRCP 用于 PSC 的最低质量标准进行了定义, 包括磁场强度、是否使用动态增强扫描等, 并建议对于怀疑 PSC 的患者, 首次 MRCP 检查时应采用包括造影剂在内的更完善的检查方法, 该定义的提出有助于后续 MRCP 诊断 PSC 的标准化并提高早期诊断率^[7]。

虽然 ERCP 在 PSC 诊断中的价值逐渐降低, 但由于检查精度高以及活检和治疗的可能性, 其在 PSC 的诊疗中仍具有重要价值。欧洲消化内镜学会 (ESGE) 和 EASL 联合发布的 PSC 内镜应用指南指出, 仅在高质量 MRCP 检查和肝活检病理检查后仍不能明确 PSC 诊断时, 才考虑行 ERCP, 并需对 ERCP 的获益与风险进行仔细评估^[3]。

3. 病理检查: PSC 典型的病理改变是胆管周围同心圆性洋葱皮样纤维化, 但相对少见, 尤其是在早期患者中。目前, 肝活检对于诊断 PSC 并不是必须的, 但在 ERCP 正常的患者中仍具有重要价值。特别是约 5% ~ 10% 的 PSC 患者表现为孤立的小胆管病变, 其胆管成像常正常, 需通过病理检查明确诊断。同时, 病理检查可明确界面炎症程度, 确定 PSC-AIH 重叠综合征的诊断以及是否需进行免疫抑制治疗。

二、PSC 的预后分层

准确评估疾病预后对个体化诊疗具有重要意义, 由于 PSC 的慢性病程, 临床试验中需采用预后相关指标作为替代终点。但 PSC 因临床表现和自然史个体差异较大, 缺乏可靠的预后分层手段, 无法满足高质量临床试验的要求。近年大量研究围绕这一问题取得了一系列进展。

1. 预后相关临床表型: 根据是否合并 IBD、是否为小胆管 PSC、是否重叠 AIH 等, PSC 呈现出不同的表型, 且与患者预后有一定联系。最近国际 PSC 研究组对欧洲、北美、澳大利亚 37 个中心 7 121 例 PSC 患者的预后相关因素进行分析, 发现小胆管 PSC 的肝移植和死亡风险降低 70%, 恶性肿瘤风险降低 85%; 与合并 UC 相比, 合并克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 或不合并 IBD 的患者预后更好^[8]。既往对合并 AIH 患者的预后存在争议, 荷兰一项基于人群的研究认为重叠 AIH 并未明显改变 PSC 患者的预后^[9]; 国际 PSC 研究组进一步证实重叠 AIH 患者的无移植生存期与大胆管 PSC 相近, 恶性肿瘤发生风险相对较低^[8]。

2. 影像学评估: 影像学检查作为 PSC 的主要诊断方法之一, 在预后评估中同样具有重要作用。Ruiz 等^[10]发现 58% 的 PSC 患者 MRI/MRCP 影像学在平均 4 年的随访期内发生进展, 影像学特征包括肝内胆管扩张、肝脏形态改变、门静脉高压表现、造影时肝脏实质强化不均等, 并据此建立了影像学进展的风险评估模型, 其评价 PSC 影像学进展的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.8。但目前尚不明确这些影像学进展指标是否能用于患者临床预后的预测。在胆管造影中, 显性狭窄定义为胆总管 < 1.5 mm 或肝管 < 1.0 mm 的狭窄, 可出现于 12% ~ 62% 的 PSC 患者, 显著增加胆管癌发生风险并缩短患者生存期^[1]。

3. 基于生化指标的评估模型: 早期研究曾提出多个基于主要生化指标的 PSC 预后模型, 包括 PSC

特异性 Mayo 风险评分等,但这些模型随访周期多较短,对早期高危患者鉴别能力不足,且在高剂量熊去氧胆酸(UDCA)治疗 PSC 的临床试验中未能准确预测不良事件的发生。近年来,参考 PBC 中 ALP 下降与疾病预后的紧密联系,数项研究探究了 PSC 中 ALP 变化与临床结局的关系。Al Mamari 等^[11]对 139 例 PSC 患者进行回顾性分析,发现治疗 2 年后 ALP 降至低于 1.5 倍正常值上限(ULN)的患者有较高的长期生存率;Lindström 等^[12]亦发现,无论是否使用 UDCA,1 年后 ALP 下降 $\geq 40\%$ 或恢复正常的 PSC 患者能获得更长的生存时间。尽管上述结果尚未能在更多的独立队列中获得验证,但 ALP 已被认为是 PSC 重要的风险分层指标,可结合病理作为 PSC 临床试验中重要的替代终点^[13]。

4. 组织病理学改变与预后:肝穿刺活检组织病理学检查对判断 PSC 的疾病活动性和严重程度具有重要价值,常见病理改变包括界面炎症、胆管缺失、同心圆性纤维化等,但各病理特征的预后权重尚不清楚,目前尚无特异性用于评价 PSC 组织学进展的病理标准。最近有研究^[14]比较了慢性肝炎的 Ishak 评分系统与 PBC 的 Ludwig、Nakanuma 评分系统对 PSC 预后的独立预测价值,发现 Nakanuma 评分系统预测能力最强,且可重复性较好。

5. 纤维化的无创评估:近几年,多种基于血清学或影像学检查的无创纤维化评估方法开始应用于 PSC 患者,并有研究探索其与疾病预后的关系。增强肝纤维化(enhanced liver fibrosis, ELF)评分综合了三种纤维化发生和基质重构相关血清学指标,两项研究^[15-16]相继发现 ELF 能预测 PSC 的临床结局,且独立于 Mayo 风险评分而与无移植生存期相关。由于不同病因的肝纤维化进程存在差异,筛选 PSC 特异性预后相关血清学指标并进行组合可能具有更重要的意义。Vesterhus 等^[17]应用芯片技术探究了 63 种炎症和纤维化相关分子在 PSC 患者胆汁和血清中的表达及其临床意义,发现胆汁和血清中的钙卫蛋白(calprotectin)和白细胞介素-8(IL-8)水平与 PSC 患者的预后相关,具有一定应用前景。

瞬时弹性成像(transient elastography, TE)检测肝脏硬度进行纤维化的无创诊断已在包括 PSC 在内的多种慢性肝病中得到验证,PSC 患者的肝脏硬度基线值及其随访变化均与临床结局密切相关^[18]。目前,肝脏硬度值已成为 PSC 最有前景的替代终点

之一,但需更多研究进行验证^[13]。

此外,肝脏硬度值还可通过磁共振弹性成像(MRE)进行检测。Eaton 等^[19]发现以 MRE 肝脏硬度值 4.93 kPa 为界值,区分 PSC 患者中 F4 期纤维化的敏感性为 100%,特异性为 94%,且 MRE 肝脏硬度值与肝硬化失代偿的发生密切相关。尽管 MRE 所能检测的肝脏体积较 TE 大 1 000 倍,且能与 MRCP 同时进行,理论上更适用于 PSC,但尚无研究直接比较 MRE 与 TE 在 PSC 中的应用价值。

三、PSC 的治疗

1. 药物治疗:目前,尚无任何药物被证实能改善 PSC 的无移植生存期。UDCA 是 PSC 中研究最广泛的药物,但现有证据仅支持其对肝脏生化指标的改善作用,且长期大剂量 UDCA 可使结直肠癌的发生率和病死率升高,目前欧美 PSC 指南均不推荐。我国由于肝病人口基数庞大,肝移植难以广泛开展,建议可对 PSC 患者尝试 UDCA 经验性治疗,但并不推荐高剂量用药^[1]。24-去甲熊去氧胆酸(norUDCA)是 UDCA 侧链缩短的同源物,早期动物研究^[20]显示其能显著改善 Mdr2 基因敲除硬化性胆管炎模型小鼠的胆管局灶狭窄和扩张。最近 Fickert 等^[21]报道了 norUDCA 用于治疗 PSC 的 II 期多中心随机对照双盲临床试验结果,与对照组相比,12 周 norUDCA 治疗可使 ALP 显著降低且作用呈剂量依赖性,1 500 mg/d 高剂量治疗组 ALP 降幅达到 26%,且安全性较好。虽然结果令人振奋,但这项概念验证性研究的随访时间较短且仅以 ALP 作为主要终点,同时因纳入、排除标准过于严格导致患者覆盖率较低,后续 III 期临床试验应通过更全面、严谨的设计为 norUDCA 的应用提供高质量证据。

目前,有多个 PSC 的药物临床试验正在进行中(表 1),所涉及的胆汁酸代谢、炎症、免疫、纤维化等靶点均是 PSC 发生、发展中的关键病理生理环节。其中多个新药在前期动物模型临床前评价中取得令人振奋的结果:回肠顶端钠依赖性胆汁酸转运体(ASBT)抑制剂可降低 Mdr2 敲除小鼠的血清胆汁酸水平和肝脏促炎、促纤维化基因表达,并改善肝脏生化,阻止胆汁淤积进展^[22-23];炎症和纤维化相关分子赖氨酰氧化酶样蛋白 2(LOXL2)的抗体药物 simtuzumab 能显著减少纤维化小鼠模型的胶原沉积和肝硬化发生,并抑制胆管反应^[24]。

由于 PSC 与肠道间的密切联系,PSC 的肠道微

生态越来越受到关注并成为重要的潜在治疗靶点。相关干预包括抗菌药物、粪菌移植等,万古霉素的研究最多,但根据现有证据,其对PSC的治疗效果并不明确^[25]。最近Tabibian等^[26]发现在无菌饲养环境中,Mdr2敲除小鼠ALP、转氨酶、胆红素等生化指标升高更明显,纤维化、胆管缺失等病理表现更重,提示肠道菌群对胆道健康具有重要作用,粪菌移植或可成为PSC潜在的治疗手段。

2. 内镜治疗:伴有显性狭窄的PSC患者胆管癌发生风险显著增加,生存期缩短,内镜治疗能有效改善狭窄状态和患者预后,具体方法包括球囊扩张术和支架置入术。既往研究表明,短期支架置入的治疗效果与单纯球囊扩张相比并无明显差异,且穿孔等治疗相关并发症发生率更高,新近一项多中心随机对照研究也证实了这一发现^[27]。欧洲PSC内镜使用指南^[3]和我国PSC共识^[1]均推荐球囊扩张作为一线内镜治疗选择。

3. 肝移植:对于进展至终末期的PSC患者,肝移植为惟一有效的治疗方法,5年生存率可达85%左右,但约15%~25%的患者出现移植后复发。尽管免疫抑制剂联合长效激素是PSC肝移植术后通常采用的治疗组合,但缺乏基于高等级循证证据的免疫抑制方案。既往研究认为合并IBD,尤其是合并UC是PSC肝移植后复发的重要危险因素,而结肠切除术可显著降低移植后复发率。最近一项多中心研究^[28]证实肝移植前结肠切除PSC患者的移

植后复发率下降约50%。值得注意的是,该研究还发现他克莫司是移植后复发的独立危险因素,因此将其作为PSC的一线免疫抑制治疗需更多证据。

四、PSC相关疾病的研究进展

1. PSC-IBD的认识:与IBD的紧密联系是PSC的突出特征,尽管二者发病没有严格的时态关联,但IBD的诊断通常早于PSC 5~10年。相对于无PSC的IBD,PSC-IBD较为独特,其症状较轻而肠道炎症更广泛,结肠癌发生风险较单纯IBD升高约5倍。因此,各指南均推荐对PSC-IBD患者进行常规结肠镜随访。一项基于全基因组关联研究(GWAS)的大数据分析更是发现,PSC-IBD具有独立于UC和CD的遗传学特征,无论是否合并IBD,PSC与UC和CD的遗传相关性分别为0.29和0.04,均显著低于UC与CD间高达0.56的遗传相关性^[29]。肝脏与肠道的免疫对话可能在PSC中起重要作用,PSC-IBD是一个理想的研究模型。Henriksen等^[30]发现PSC-IBD患者肝脏和肠道中浸润的记忆T细胞克隆型重叠率达8.7%,远超过对照组结肠癌患者的3.6%,且这类共有的T细胞克隆型分别占PSC-IBD患者肝脏和肠道记忆T细胞的16%和15%,表明PSC-IBD患者肝脏和肠道中的T细胞可能通过识别相同抗原引发免疫反应,对PSC发病机制的探讨具有重要提示作用。

2. 肝胆肿瘤的监测:PSC患者的胆管癌发生风险增加约400倍,终身累积胆管癌发生率可达20%,

表1 正在进行中的主要PSC药物临床试验

作用靶点	药物名称	作用机制	设计/阶段	NCT 编号	开展国家/地区	患者例数
胆汁酸代谢	LUM001	抑制胆汁酸重吸收转运体 ASBT	开放单臂 Pilot II 期	NCT02061540	美国、加拿大、英国	27
	NGM282	FGF19 变体	双盲 RCT II 期	NCT02704364	美国、法国、英国、荷兰	62
	奥贝胆酸	FXR 激动	双盲 RCT II 期	NCT02177136	美国、意大利、英国	77
肠道微生态	DUR-928	多核受体激动,调节胆汁酸和脂质代谢	开放 Pilot II 期	NCT03394781	美国	40
	羟甲香豆素	利胆、解痉	开放单臂 Pilot I-II 期	NCT02780752	美国	10
	粪菌移植	改善肠道微生态	开放单臂 I-II 期	NCT02424175	美国	10
炎症和免疫	口服万古霉素	抗菌	开放单臂 III 期	NCT01802073	美国	40
	BTT1023	Vap-1 单抗	开放单臂 Pilot II 期	NCT02239211	英国	41
	Cenicriviroc	CCR2/5 拮抗剂	开放单臂 Pilot II 期	NCT02653625	美国、加拿大	24
抗纤维化	Simtuzumab	LOXL2 单抗,抗炎、抗纤维化	双盲 RCT II 期	NCT01672853	美国、英国、意大利、西班牙等	235
	丝裂霉素 C	促 DNA 解聚、抑制复制	双盲 RCT II 期	NCT01688024	美国	130
	姜黄素	抗纤维化	开放单臂 Pilot I-II 期	NCT02978339	美国	15

ASBT:顶端钠依赖性胆汁酸转运体;FGF19:成纤维细胞生长因子19;FXR:法尼酯X受体;Vap-1:血管黏附蛋白-1;CCR2/5:C-C趋化因子受体2/5;LOXL2:赖氨酰氧化酶样蛋白2

且高达 50% 的 PSC 相关胆管癌发生于诊断后 1 年内。因此,对 PSC 患者每 6~12 个月常规进行胆管癌筛查十分必要。PSC 患者的胆囊癌风险亦明显升高,ACG 指南建议切除超过 0.8 mm 的胆囊息肉,并每年进行超声监测^[2]。最近 Mayo 医学中心对 1995—2015 年间 79 例随访发现肝胆恶性肿瘤的 PSC 患者进行回顾性分析,肿瘤监测方式包括腹部影像学、CA19-9 和 AFP,结果显示进行肿瘤监测者 5 年生存率为 68%,显著高于未进行监测者的 20%,肿瘤相关不良事件发生率亦较低^[31]。

3. PSC 与 IgG4-SC 的鉴别:PSC 与 IgG4-SC 的临床表现和影像学特征存在诸多相似点,但 IgG4-SC 的胆管影像学改变常可于糖皮质激素治疗后改善,且不增加胆管癌发生风险,而伴 IgG4 升高的 PSC 患者疾病进程相对较快,因此两者的鉴别诊断具有重要意义。单独依据血清 IgG4 水平鉴别准确性较差,且无明确界值,需结合组织病理学以及其他器官累及情况等线索。近年研究^[32]发现,对于血清 IgG4 水平介于 1~2 倍 ULN 之间者,以血清 IgG4/IgG1 比值 0.24 为界值鉴别 PSC 与 IgG4-SC 的敏感性为 80%,特异性为 74%。Doorenspleet 等^[33]明确了 PSC 与 IgG4 相关疾病间 IgG4 阳性 B 细胞受体克隆的差异,并发现血清 IgG4/IgG RNA 比值诊断 IgG4 相关疾病的敏感性为 94%,特异性为 99%,在 PSC 与 IgG4-SC 的鉴别中具有重要应用前景。

五、结语

近年来,随着相关研究的进展和多部指南的发布,临床上对 PSC 的认识越来越清晰。但是,PSC 的诊疗仍存在不少困难,其中最核心的问题是缺少有效药物以控制疾病进展;由于慢性病程,PSC 的新药临床试验迫切需要可靠的替代终点,现有的风险分层指标无法满足 PSC 临床诊疗和药物试验的要求,未来理想的风险分层策略可能为包括多种血清学、组织学和影像学指标的组合;此外,PSC-IBD 的管理、IgG4-SC 的鉴别以及肝移植的复发等多个棘手问题均有待解决。

参考文献

- 1 中华医学会肝病学会;中华医学会消化病学分会;中华医学会感染病学分会. 原发性硬化性胆管炎诊断和治疗专家共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32 (1): 23-31.

- 2 Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110 (5): 646-659; quiz 660.
- 3 European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Association for the Study of the Liver. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline[J]. J Hepatol, 2017, 66 (6): 1265-1281.
- 4 Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101 (9): 2070-2075.
- 5 Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, et al. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography [J]. Radiology, 2010, 256 (2): 387-396.
- 6 Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease [J]. Gastroenterology, 2016, 151 (4): 660-669. e4.
- 7 Schramm C, Eaton J, Ringe KI, et al. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC - A position statement from the International PSC Study Group [J]. Hepatology, 2017, 66 (5): 1675-1688.
- 8 Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al; International PSC Study Group. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis [J]. Gastroenterology, 2017, 152 (8): 1975-1984. e8.
- 9 Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al; EpiPSC/PBC Study Group. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology, 2013, 58 (6): 2045-2055.
- 10 Ruiz A, Lemoine S, Carrat F, et al. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression[J]. Hepatology, 2014, 59 (1): 242-250.
- 11 Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, et al. Improvement of serum alkaline phosphatase to < 1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis[J]. J Hepatol, 2013, 58 (2): 329-334.
- 12 Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, et al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival

- times of patients with primary sclerosing cholangitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11 (7): 841-846.
- 13 Ponsioen CY, Chapman RW, Chazouillères O, et al. Surrogate endpoints for clinical trials in primary sclerosing cholangitis: Review and results from an International PSC Study Group consensus process [J]. Hepatology, 2016, 63 (4): 1357-1367.
 - 14 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.
 - 15 Vesterhus M, Hov JR, Holm A, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis [J]. Hepatology, 2015, 62 (1): 188-197.
 - 16 de Vries EMG, Färkkilä M, Milkiewicz P, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multi-centre study [J]. Liver Int, 2017, 37 (10): 1554-1561.
 - 17 Vesterhus M, Holm A, Hov JR, et al. Novel serum and bile protein markers predict primary sclerosing cholangitis disease severity and prognosis [J]. J Hepatol, 2017, 66 (6): 1214-1222.
 - 18 Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis [J]. Gastroenterology, 2014, 146 (4): 970-979; quiz e15-e16.
 - 19 Eaton JE, Dzyubak B, Venkatesh SK, et al. Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31 (6): 1184-1190.
 - 20 Fickert P, Wagner M, Marschall HU, et al. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice [J]. Gastroenterology, 2006, 130 (2): 465-481.
 - 21 Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, et al; European PSC norUDCA Study Group. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis [J]. J Hepatol, 2017, 67 (3): 549-558.
 - 22 Baghdasaryan A, Fuchs CD, Österreicher CH, et al. Inhibition of intestinal bile acid absorption improves cholestatic liver and bile duct injury in a mouse model of sclerosing cholangitis [J]. J Hepatol, 2016, 64 (3): 674-681.
 - 23 Miethke AG, Zhang W, Simmons J, et al. Pharmacological inhibition of apical sodium-dependent bile acid transporter changes bile composition and blocks progression of sclerosing cholangitis in multidrug resistance 2 knockout mice [J]. Hepatology, 2016, 63 (2): 512-523.
 - 24 Ikenaga N, Peng ZW, Vaid KA, et al. Selective targeting of lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal [J]. Gut, 2017, 66 (9): 1697-1708.
 - 25 Damman JL, Rodriguez EA, Ali AH, et al. Review article; the evidence that vancomycin is a therapeutic option for primary sclerosing cholangitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47 (7): 886-895.
 - 26 Tabibian JH, O'Hara SP, Trussoni CE, et al. Absence of the intestinal microbiota exacerbates hepatobiliary disease in a murine model of primary sclerosing cholangitis [J]. Hepatology, 2016, 63 (1): 185-196.
 - 27 Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No Superiority of Stents vs Balloon Dilatation for Dominant Strictures in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis [J]. Gastroenterology, 2018 May 24. pii: S0016-5085 (18)34567-0. [Epub ahead of print]
 - 28 Lindström L, Jørgensen KK, Boberg KM, et al. Risk factors and prognosis for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a Nordic Multicentre Study [J]. Scand J Gastroenterol, 2018, 53 (3): 297-304.
 - 29 Ji SG, Juran BD, Mucha S, et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease [J]. Nat Genet, 2017, 49 (2): 269-273.
 - 30 Henriksen EK, Jørgensen KK, Kaveh F, et al. Gut and liver T-cells of common clonal origin in primary sclerosing cholangitis-inflammatory bowel disease [J]. J Hepatol, 2017, 66 (1): 116-122.
 - 31 Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. Hepatology, 2017 Dec 15. [Epub ahead of print]
 - 32 Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis [J]. Hepatology, 2014, 59 (5): 1954-1963.
 - 33 Doorenspleet ME, Hubers LM, Culver EL, et al. Immunoglobulin G4 (+) B-cell receptor clones distinguish immunoglobulin G4-related disease from primary sclerosing cholangitis and biliary/pancreatic malignancies [J]. Hepatology, 2016, 64 (2): 501-507.