

自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)*

中华医学会肝病学分会 中华医学会消化病学分会 中华医学会感染病学分会

一、概述

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种由针对肝细胞的自身免疫反应所介导的肝脏实质炎症,以血清自身抗体阳性、高免疫球蛋白 G(IgG)和(或) γ -球蛋白血症、肝组织学上存在界面性肝炎为特点,如不治疗常可导致肝硬化、肝功能衰竭^[1]。AIH 的临床表现多样,一般表现为慢性、隐匿起病,但也可急性发作,甚至引起急性肝功能衰竭。上世纪 60—80 年代,多项临床研究证实,免疫抑制剂治疗可显著改善 AIH 患者的生物化学指标和临床症状,甚至能逆转肝纤维化,从而显著改善患者预后和生存质量。随着自身抗体和肝活组织病理学检查的广泛开展,我国 AIH 检出率逐年增加。AIH 已成为非病毒性肝病的重要组成部分,越来越受到我国消化和肝病学界专家和临床医师的关注^[2]。

为进一步规范我国 AIH 的诊断和治疗,中华医学会肝病学分会、中华医学会消化病学分会和中华医学会感染病学分会组织国内有关专家制订了《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)》。本共识旨在帮助医师在 AIH 诊治工作中作出合理决策。临床医师应充分了解本病的临床特点和诊断要点,认真分析单个病例的具体病情,进而制订出全面合

理的诊疗方案。

本共识采用推荐意见分级的评估、制定和评价(GRADE)系统对循证医学证据的质量(表 1)和推荐强度等级(表 2)进行评估。

二、流行病学

女性易患 AIH,男女比例约为 1:4。AIH 呈全球性分布,可发生于任何年龄段,但大部分患者年龄大于 40 岁。最近,我国开展的一项全国范围内回顾性调查(入选患者年龄大于 14 岁)发现,AIH 的峰值年龄为 51 岁(范围 14~77 岁),89% 为女性患者。北欧白人的平均年发病率为 1.07/10 万~1.9/10 万,患病率为 16.9/10 万,阿拉斯加居民的患病率可高达 42.9/10 万^[3]。丹麦一项全国范围流行病学调查^[4]结果显示,年发病率为 1.68/10 万,且有逐年增高趋势。亚太地区的患病率为 4/10 万~24.5/10 万,年发病率为 0.67/10 万~2/10 万^[2]。目前,我国尚缺乏 AIH 流行病学的研究数据。

三、诊断

(一)临床表现

AIH 临床表现多样,多数患者起病隐匿,一般表现为慢性

表 1 GRADE 系统的循证医学证据质量及其定义

证据级别	定义
高质量(A)	非常确信估计的效应值接近真实效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度
中等质量(B)	对估计的效应值的确信程度中等,估计值有可能接近真实值,但仍存在两者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低质量(C)	对估计的效应值的确信程度有限:估计值与真实值可能大不相同。进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
极低质量(D)	对估计的效应值几乎没有信心:估计值与真实值很可能完全不同。对效应值的任何估计均很不确定

表 2 GRADE 系统的推荐强度等级及其定义

推荐强度	定义
强推荐(1 级)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐(2 级)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

注:在形成推荐意见时,不仅考虑到证据的质量,还要权衡干预措施的利弊平衡与负担、患者偏好和价值观的不确定性或可变性,以及资源的合理利用、推荐措施的公平性以及可实施性等

肝病。最常见症状包括嗜睡、乏力、全身不适等。体检可发现肝大、脾大、腹水等体征,偶见周围性水肿。约 1/3 患者诊断时已存在肝硬化表现,少数患者以食管胃底静脉曲张破裂出血引起的呕血、黑便为首发症状。少部分患者可伴发热。10%~20% 的患者无明显症状,仅体检时发现血清氨基转移酶水平升高。这些无症状患者进展至肝硬化的危险性与有症状患者相近。AIH 可在女性妊娠期或产后首次发病,早期诊断和及时处理对母婴安全非常重要^[5]。

约 25% 的 AIH 患者表现为急性发作,甚至可进展至急性肝功能衰竭。部分患者 AIH 病情可呈波动性或间歇性发作,临床和生物化学异常可自行缓解,甚至在一段时间内完

全恢复,但之后又会复燃。这种情况需引起高度重视,因为这些患者的肝组织学仍表现为慢性炎症的持续活动,不及及时处理可进展至肝纤维化。

AIH 常合并其他器官或系统性自身免疫性疾病,如桥本甲状腺炎(10% ~ 23%)、糖尿病(7% ~ 9%)、炎症性肠病(2% ~ 8%)、类风湿性关节炎(2% ~ 5%)、干燥综合征(1% ~ 4%)、银屑病(3%)以及系统性红斑狼疮(1% ~ 2%)等^[3]。AIH 和其他自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮均为独立的疾病类型,若同时存在可按主要疾病类型处理,糖皮质激素剂量以能控制疾病活动为主。

(二) 实验室检查

1. 血清生物化学指标: AIH 的典型血清生物化学指标异常主要表现为肝细胞损伤型改变,血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)活性升高,而血清碱性磷酸酶(ALP)和 γ -谷氨酰转移酶(GGT)水平正常或轻微升高。应注意的是,血清氨基转移酶水平并不能精确地反映肝内炎症情况,其水平正常或轻度异常不一定等同于肝内轻微或非活动性疾病,也不能完全排除 AIH。病情严重或急性发作时血清总胆红素(TBil)水平可显著升高。

2. 免疫学检查: ①血清免疫球蛋白: IgG 和(或) γ -球蛋白升高是 AIH 特征性的血清免疫学改变之一。血清 IgG 水平可反映肝内炎症活动程度,经免疫抑制治疗后可逐渐恢复正常。因此,该项指标不仅有助于 AIH 的诊断,而且对检测治疗应答具有重要的参考价值,在初诊和治疗随访过程中应常规检测。由于血清 IgG 水平的正常范围较宽,部分(5% ~ 10%)患者基础 IgG 水平较低,疾病活动时即使 IgG 水平有所升高,但仍处于正常范围内,治疗后 IgG 水平明显下降^[6]。IgG4 是 IgG 的 4 个亚群之一,占正常人血清 IgG 的 5%,其抗原亲和力差,也缺乏结合 C1q 补体的能力。血清 IgG4 \geq 正常值(1 350 mg/L)可作为 IgG4 相关疾病包括 IgG4 相关硬化性胆管炎的血清学诊断标准之一,但在 AIH 中的价值尚未明确^[7]。AIH 患者血清 IgM 水平一般正常,血清 IgA 水平

偶见升高(图 1)。

②自身抗体与分型:多数 AIH 患者血清中存在一种或多种高滴度的自身抗体,但这些自身抗体多缺乏疾病特异性。病程中抗体滴度可发生波动,但自身抗体滴度并不能可靠地反映疾病的严重程度^[8]。AIH 可根据自身抗体的不同分为两型:抗核抗体(anti-nuclear antibodies, ANA)和(或)抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibodies, ASMA),或抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(anti-soluble liver antigen/liver pancreas antigen, SLA/LP)阳性者为 1 型 AIH;抗肝肾微粒体抗体-1 型(anti-liver kidney microsome-1, LKM-1)和(或)抗肝细胞溶质抗原-1 型(anti-liver cytosol-1, LC-1)阳性者为 2 型 AIH(图 1)。

临床上,70% ~ 80% 的 AIH 患者呈 ANA 阳性,20% ~ 30% 呈 ASMA 阳性(国内报道的阳性率多低于欧美国家),ANA 和(或)ASMA 阳性者可达 80% ~ 90%。ANA 和 ASMA 为非器官组织特异性自身抗体,高滴度阳性时支持 AIH 诊断,低滴度阳性可见于各种肝病甚至正常人。间接免疫荧光法可见 ANA 在细胞或组织切片上的荧光模式(核型)以核均质型略多见,也常见多核点型、细颗粒型以及两种或多种模式混合型。目前尚未发现不同荧光模式在 AIH 中的临床意义。ASMA 与多种细胞骨架成分包括微丝、微管和中间丝反应。ASMA 的主要靶抗原是微丝中的肌动蛋白,后者又可分为 G-肌动蛋白和 F-肌动蛋白。高滴度抗 F-肌动蛋白诊断 AIH 的特异性较高。研究^[9]显示,ASMA (>1: 80)和抗肌动蛋白抗体(>1: 40)与 1 型 AIH 患者的血清生物化学指标和组织学疾病活动度有关,并预示治疗失败概率较高。

ANA 是一组自身抗体的总称,检测方法有多种,不同方法的报告结果可能存在很大差异。目前,推荐间接免疫荧光法作为 ANA 和 ASMA 检测首选方法,检测结果以滴度值表示。在我国,自身抗体检测主要有两种稀释体系,不同体系间的结果不具有固定对应关系。ANA 和 ASMA 滴度越高,与自身免疫性疾病相关性越大。临床高度疑似自身免疫肝病

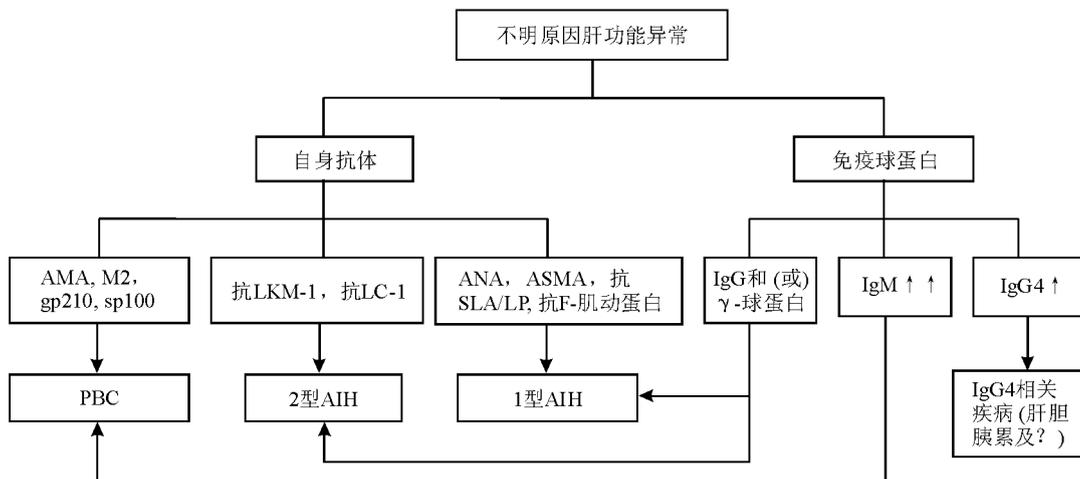


图 1 自身免疫性肝病相关免疫学检查的临床意义

的患者,建议进一步检测 ANA 中的特异性抗体(如 dsDNA、SSA/SSB、gp210、sp100 等)以帮助临床诊断和鉴别诊断。

抗 SLA/LP 对 AIH 具有高度诊断特异性,国内外报道其特异性均接近 100%,但检出率较低,我国多中心自身免疫性肝病回顾性调查结果显示,仅 6% (16/248) 的患者呈抗 SLA/LP 阳性,明显低于欧美常见报道(30% 左右)。抗 SLA/LP 阳性者往往同时存在 ANA。SLA/LP 可能具有一定程度的致病性,有研究^[10]认为该抗体阳性与炎症较重、进展较快、易复发等特性有关。我国研究^[11]结果显示,AIH 患者对 SLA/LP 抗原表位存在特异性 T 细胞免疫应答,并与肝细胞损伤的严重程度相关。因此,有学者建议将抗 SLA/LP 阳性者归为 3 型 AIH,但目前国际学术界尚有争议。

少数(约 3% ~4%)AIH 患者呈抗 LKM-1 和(或)抗 LC-1 阳性,可诊断为 2 型 AIH。抗 LKM-1 阳性患者常呈 ANA 和 ASMA 阴性,因此抗 LKM-1 的检测可避免漏诊 AIH。抗 LKM-1 的靶抗原为细胞色素 P450 2D6,已在 AIH 患者肝内检测到针对该自身抗原的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的存在。LC-1 所识别的靶抗原是亚氨甲基转移酶-环化脱氨酶。在 10% 的 2 型 AIH 患者中 LC-1 是惟一可检测到的自身抗体,且抗 LC-1 与 AIH 的疾病活动度和进展有关。

此外,对常规自身抗体阴性却仍疑诊 AIH 的患者,建议检测其他自身抗体,如非典型核周型抗中性粒细胞胞质抗体(perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies, pANCA)和抗去唾液酸糖蛋白受体抗体(antibodies against asialoglycoprotein receptor, ASGPR)等。

3. 肝组织学检查:肝组织学检查对 AIH 的诊断和治疗非常重要。肝组织学检查的临床意义包括:可明确诊断、精确评价肝病分级和分期;多数(约 10% ~20%)自身抗体阴性患者的血清 IgG 和(或)γ-球蛋白水平升高不明显,肝组织学检查可能是确诊的惟一依据;有助于与其他肝病(如药物性肝损伤、Wilson 病等)鉴别,明确有无与其他自身免疫性肝病,如原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)[曾用名:原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)]

和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)重叠存在;可协助判断合适的停药时机。肝组织学仍有轻度界面性肝炎的患者停用免疫抑制剂后 80% 以上会复发^[12]。因此,建议所有拟诊 AIH 的患者尽可能行肝组织学检查以明确诊断。AIH 特征性肝组织学表现包括界面性肝炎、淋巴-浆细胞浸润、肝细胞玫瑰花环样改变、淋巴细胞穿入现象和小叶中央坏死等。

①界面性肝炎:由于门管区炎症导致与门管区或纤维间隔相邻的肝细胞坏死,称为界面性肝炎(interface hepatitis),表现为界面处肝细胞呈单个或小簇状坏死、脱落,导致小叶界面呈“虫蛀”状改变,旧称碎屑样坏死。炎性细胞沿破坏的界面向小叶内延伸,严重时可形成桥接坏死。按界面破坏范围和浸润深度,可分为轻、中、重度界面性肝炎,轻度:局部或少数门管区破坏;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。中重度界面性肝炎支持 AIH 的诊断。界面性肝炎是 AIH 的组织学特征之一,但特异性并不高,轻度界面性肝炎也可存在于其他慢性肝病如病毒性肝炎、药物性肝损伤、Wilson 病等。

②淋巴-浆细胞浸润:AIH 患者肝组织门管区及其周围浸润的炎性细胞主要为淋巴细胞和浆细胞。浆细胞浸润是 AIH 另一特征性组织学改变,主要见于门管区和界面处,有时也可出现在小叶内。但浆细胞缺乏并不能排除 AIH 的诊断,约 1/3 的 AIH 患者可表现为浆细胞稀少甚至缺乏。AIH 中的浆细胞主要呈胞质 IgG 阳性,少量为 IgM 阳性(PBC 中浆细胞以 IgM 为主)。

③肝细胞呈玫瑰花环样改变:肝细胞呈玫瑰花环样改变是指由数个水样变性的肝细胞形成的假腺样结构,中心有时可见扩张的毛细胆管,形似玫瑰花环,周围可见淋巴细胞包裹,一般见于界面性肝炎周围。

④穿入现象(emperipolesis):穿入现象是指淋巴细胞进入肝细胞胞质的组织学表现,多见于活动性界面性肝炎区域。我国研究^[13]表明,65% 的 AIH 患者可见穿入现象,显著高于其他慢性肝病患者,并与 AIH 肝内炎症和纤维化程度

表 3 AIH 描述性诊断标准

特征	明确	可能
肝组织学	中度或重度界面性肝炎、小叶性肝炎或中央区-门管区桥接坏死,但无胆管病变、明确的肉芽肿或其他提示特定病因的组织学特点	同“明确”栏
血清生物化学检查	血清氨基转移酶不同程度升高,特别是(但不排除性的)血清 ALP 升高不明显。血清 α1-抗胰蛋白酶、血清铜和铜蓝蛋白浓度正常	同“明确”栏,但如 Wilson 病被排除后,可包括血清铜和铜蓝蛋白浓度异常的患者
血清免疫球蛋白	血清 γ-球蛋白或 IgG 水平超过正常值上限的 1.5 倍	血清 γ-球蛋白或 IgG 水平超过正常值上限的任何升高
血清抗体	血清 ANA、ASMA 或抗 LKM-1 抗体滴度大于 1:80。较低的滴度(特别是抗 LKM-1)在儿童中也有价值	同“明确”栏,抗体滴度为 1:40 或以上。这些血清抗体阴性,但也包括其他特定的抗体阳性者
病毒标记物	目前感染甲型、乙型或丙型肝炎的病毒标记物阴性	同“明确”栏
其他致病因素	平均乙醇消耗量少于 25 g/d。最近无已知的肝毒性药物服用史	乙醇消耗量少于 50 g/d,最近无肝毒性药物服用史。如有确切的证据表明在戒酒和停用药物后持续存在肝损害,消耗较多乙醇的患者或最近服用肝毒性药物的患者也可包括在内

相关。穿入的淋巴细胞主要为 CD8⁺T 细胞,可导致肝细胞凋亡。

⑤小叶中央坏死:研究结果显示,17.5% 的 AIH 患者在肝活组织检查中可出现小叶中央(第三区)坏死,可能是 AIH 急性发作的表现之一。其可单独出现,也可伴随界面性肝炎和较重的门管区炎症。患者往往伴有高 TBil 血症,及时的免疫抑制治疗缓解后小叶中央坏死可完全消失。

(三)诊断标准

临床上如遇到不明原因肝功能异常和(或)肝硬化的任何年龄、性别患者,均应考虑 AIH 的可能。国际自身免疫性肝炎小组(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)于 1993 制定了 AIH 描述性诊断标准和诊断积分系统,并于 1999 年进行了更新(表 3 和表 4)^[14]。1999 年更新的积分系统根据患者是否已接受糖皮质激素治疗分为治疗前和治疗后评分。治疗前评分中临床特征占 7 分,实验室检查占 14 分,肝组织病理学占 5 分,确诊需评分 ≥16 分,10~15 分为可能诊断,低于 10 分可排除 AIH 诊断。治疗后评分除上述项目外,还包括患者对治疗反应(完全或复发)的评分,确诊需评分 ≥18 分,12~17 分为可能诊断。该系统主要适用于具有复杂表现患者的诊断,多用于临床研究。对包含 983 例患者的 6 项研究进行 meta 分析后发现其诊断准确性为 89.8%。该系统在鉴别“确诊性 AIH”和胆汁淤积性肝病(PBC 和 PSC)时有较好的特异性。

虽然综合诊断积分系统诊断 AIH 具有较高的敏感性和特异性,但较复杂,难以在临床实践中全面推广。有鉴于此,2008 年 IAIHG 提出了 AIH 简化诊断积分系统^[15](表 5)。简化诊断积分系统分为自身抗体、血清 IgG 水平、肝组织学改变和排除病毒性肝炎等四个部分,每个组分最高计 2 分,共计 8 分。积分 6 分者为“可能”的 AIH;积分 ≥7 分者可确诊 AIH。我国一项纳入 405 例慢性肝病患者(其中 1 型 AIH 患者 127 例)的多中心临床研究^[16]显示,简化积分系统确诊 AIH 的敏感性为 90%,特异性为 95%,可较好地应用于临床诊断。综合多项规模较大的研究结果发现,AIH 简化积分系统在诊断“可能”的 AIH(即 6 分)时,中位敏感性为 91%(范围 65%~95%),中位特异性为 94%(范围 90%~98%);而诊断“明确”的 AIH(即 ≥7 分)时,中位敏感性和特异性分别为 75.5%(范围 15%~87%)和 100%(范围 100%)。但简化积分系统容易漏诊部分不典型患者,如自身抗体滴度低或阴性和(或)血清 IgG 水平较低甚至正常的患者。因此,对于疑似 AIH 且采用简化诊断积分不能确诊的患者,建议再以综合诊断积分系统进行综合评估以免漏诊^[16]。

(四)鉴别诊断

ANA 和 ASMA 等自身抗体缺乏疾病特异性,低滴度的自身抗体也可见于其他多种肝内外疾病如病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、Wilson 病等肝病以及系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病。因此,需进行仔细的鉴别

诊断(表 6)。

表 4 AIH 综合诊断积分系统(1999 年)

参数/临床特征	计分	参数/临床特征	计分
女性	+2	药物史	
ALP(ULN 倍数)与 AST(或 ALT)(ULN 倍数)的比值		阳性	-4
<1.5	+2	阴性	+1
1.5~3.0	0	平均乙醇摄入量(g/d)	
>3.0	-2	<25	+2
血清 γ-球蛋白或 IgG 与正常值的比值		>60	-2
>2.0	+3	肝组织学检查	
1.5~2.0	+2	界面性肝炎	+3
1.0~1.5	+1	主要为淋巴-浆细胞浸润	+1
<1.0	0	肝细胞呈玫瑰花环样改变	+1
ANA, ASMA 或 LKM-1 滴度		无上述表现	-5
>1:80	+3	胆管改变	-3
1:80	+2	其他改变	-3
1:40	+1	其他免疫性疾病	+2
<1:40	0	其他可用的参数	
AMA 阳性	-4	其他特异性自身抗体 (SLA/LP、LC-1、ASGPR、pANCA) 阳性	+2
肝炎病毒标记物		HLA-DR3 或 DR4	+1
阳性	-3	对治疗的反应	
阴性	+3	完全	+2
		复发	+3
总积分的解释			
治疗前		治疗后	
明确的 AIH	≥16	明确的 AIH	≥18
可能的 AIH	10~15	可能的 AIH	12~17

注:ULN:正常值上限;AMA:抗线粒体抗体;HLA:人类白细胞抗原

推荐意见:

①AIH 主要表现为慢性肝炎、肝硬化,也可表现为急性发作,甚至急性肝功能衰竭。因此,原因不明的肝功能异常患者均应考虑存在 AIH 的可能(B1)。

②拟诊 AIH 时应检测肝病相关自身抗体,并可根据自身抗体将 AIH 分为两型:1 型 AIH 呈 ANA、ASMA 或抗 SLA/LP 阳性,2 型 AIH 呈抗 LKM-1 和(或)抗 LC-1 阳性(B1)。

③拟诊 AIH 时应常规检测血清 IgG 和(或)γ-球蛋白水平,血清免疫球蛋白水平对诊断和观察治疗应答有重要价值(B1)。

④应尽可能对所有拟诊 AIH 的患者进行肝组织学检查以明确诊断。AIH 特征性肝组织学表现包括界面性肝炎、淋

巴-浆细胞浸润、肝细胞玫瑰花环样改变和淋巴细胞穿入现象等(B1)。

⑤AIH 患者常并发其他器官或系统性自身免疫性疾病(C1)。

⑥AIH 的诊断应结合临床症状与体征、血清生物化学、免疫学异常、血清自身抗体以及肝组织学等进行综合诊断,并排除其他可能病因(A1)。

⑦简化积分系统可用于我国 AIH 患者的临床诊断,具有较高的敏感性和特异性。但遇到临床表现、血清生物化学指标和免疫学或肝组织学不典型的患者时,可使用综合评分系统进行评估(B1)。

⑧诊断 AIH 时需注意与药物性肝损伤、慢性 HCV 感染、Wilson 病和非酒精性脂肪性肝炎等肝脏疾病进行鉴别,合并胆汁淤积表现时需与 PBC、PSC 和 IgG4 相关硬化性胆管炎等鉴别(A1)。

四、治疗

AIH 治疗的总体目标是获得肝组织学缓解、防止肝纤维化的发展和肝功能衰竭的发生,延长患者的生存期和提高患者的生存质量。临床上可行的治疗目标是获得完全生物化学指标缓解,即血清氨基转移酶(ALT/AST)和 IgG 水平均恢复正常^[17]。研究^[18]表明,肝组织学完全缓解者[Ishak 组织学活动指数(histological activity index, HAI) < 3]较未获得组织学完全缓解者(HAI ≥ 4)肝纤维化逆转率更高(60%对

32%, P < 0.004),长期生存期显著延长。因此,肝组织学缓解可能是治疗的重要目标。

(一)治疗指征

所有活动性 AIH 患者均应接受免疫抑制治疗,并可根据疾病活动度调整治疗方案和药物剂量。

①中度以上炎症活动[血清氨基转移酶水平 > 3 × ULN、IgG > 1.5 × ULN],急性[ALT 和(或)AST > 10 × ULN]甚至重症[伴出凝血异常;国际标准化比率(INR) > 1.5]AIH 患者应及时启动免疫抑制治疗,避免出现急性肝功能衰竭。

②对于轻微炎症活动(血清氨基转移酶水平 < 3 × ULN、IgG < 1.5 × ULN)的老年(> 65 岁)患者需平衡免疫抑制治疗的益处和风险作个体化处理。暂不启动免疫抑制治疗者需严密观察,如患者出现明显的临床症状,或出现明显炎症活动可进行性治疗。

③从肝组织学角度判断,存在中度以上界面性肝炎是治疗的重要指征(图 2)。桥接性坏死、多小叶坏死或塌陷性坏死、中央静脉周围炎等特点提示急性或重症 AIH,需及时启动免疫抑制治疗。轻度界面性肝炎患者可视年龄区别对待。轻度界面性肝炎的老年患者可严密观察、暂缓用药,特别是存在免疫抑制剂禁忌证者。而存在轻度界面性肝炎的年轻患者仍有进展至肝硬化的风险,可酌情启动免疫抑制治疗。对非活动性肝硬化 AIH 患者则无需免疫抑制治疗,但应长期密切随访(如每隔 3 ~ 6 个月随访一次)。

表 5 IAIHG 的 AIH 简化诊断标准

变量	标准	分值	备注
ANA 或 ASMA	≥ 1: 40	1	相当于我国常用的 ANA 1: 100 的最低滴度
ANA 或 ASMA	≥ 1: 80	2	
LKM-1	≥ 1: 40	2	多项同时出现时最多 2 分
SLA/LP	阳性	2	
IgG	> ULN	1	
	> 1.10 × ULN	2	
肝组织学	符合 AIH	1	界面性肝炎、门管区和小叶内淋巴-浆细胞浸润、肝细胞玫瑰花环以及穿入现象被认为是特征性肝组织学改变,4 项中具备 3 项为典型表现
	典型 AIH 表现	2	
排除病毒性肝炎	是	2	
		= 6: AIH 可能	
		≥ 7: 确诊 AIH	

表 6 AIH 的鉴别诊断

疾病	临床表现和实验室检查	病理学表现
HCV 感染	血清 ANA 可低滴度阳性或 LKM-1 阳性, IgG 水平轻度升高; 抗-HCV 抗体和 HCV RNA 阳性	肝细胞脂肪变性、淋巴滤泡形成、肉芽肿形成
药物性肝损伤	药物史明确, 停用药物后好转; 血清氨基转移酶水平升高和(或)胆汁淤积表现	门管区中性粒细胞和嗜酸粒细胞浸润、肝细胞大泡脂肪变性、肝细胞胆汁淤积, 纤维化程度一般较轻(低于 S2)
非酒精性脂肪性肝病	1/3 患者血清 ANA 可低滴度阳性, 血清氨基转移酶轻度升高, 胰岛素抵抗表现	肝细胞呈大泡脂肪变性、肝窦纤维化、门管区炎症较轻
Wilson 病	血清 ANA 可阳性, 血清铜蓝蛋白低, 24 h 尿铜升高, 可有角膜色素环(K-F 环)阳性	存在肝细胞脂肪变性、空泡状核形成、门管区炎症, 可伴界面性肝炎, 可有大量铜沉着

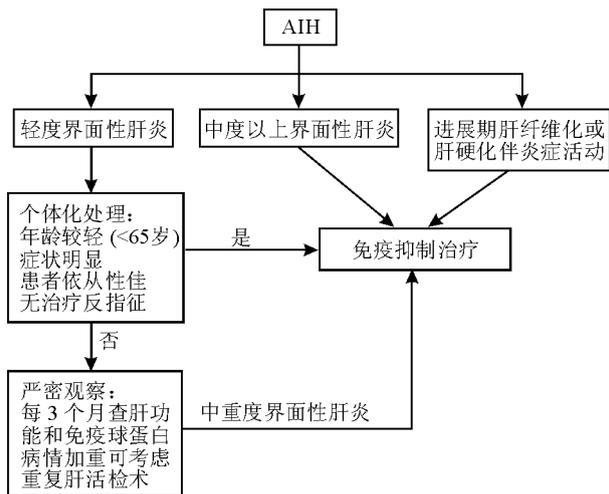


图2 以肝组织学为依据的治疗指征

(二) 治疗方案

①泼尼松(龙)和硫唑嘌呤联合治疗: AIH患者一般优先推荐泼尼松(龙)和硫唑嘌呤联合治疗方案, 联合治疗可显著减少泼尼松(龙)剂量及其不良反应。泼尼松(龙)可快速诱导症状缓解、血清氨基转移酶和IgG水平恢复正常, 用于诱导缓解, 而硫唑嘌呤需6~8周才能发挥最佳免疫抑制效果, 多用于维持缓解。最近, 欧洲肝病学会AIH指南^[19]建议在使用泼尼松(龙)2周出现显著生物化学应答后再加用硫唑嘌呤, 也是一个值得借鉴的治疗策略。联合治疗特别适用于同时存在下述情况的AIH患者, 如绝经后妇女、骨质疏松、脆性糖尿病、肥胖、痤疮、情绪不稳以及高血压患者。基于随机对照试验的meta分析研究结果表明, 泼尼松(龙)单药治疗和联合治疗在初治和复发的诱导缓解中均有效, 而维持治疗中联合治疗或硫唑嘌呤单药治疗组的疗效优于泼尼松(龙)单药治疗^[20]。泼尼松(龙)初始剂量为30~40 mg/d, 并于4周内逐渐减量至10~15 mg/d; 硫唑嘌呤以50 mg/d的剂量维持治疗。诱导缓解治疗一般推荐如下用药方案: 泼尼松(龙)30 mg/d 1周、20 mg/d 2周、15 mg/d 4周, 泼尼松(龙)剂量低于15 mg/d时, 建议以2.5 mg/d的脑脊液逐渐减至维持剂量(5~10 mg/d); 维持治疗阶段甚至可将泼尼松(龙)完全停用, 仅以硫唑嘌呤50 mg/d单药维持。需强调的是, 糖皮质激素的减量应遵循个体化原则, 可根据血清生物化学指标和IgG水平改善情况进行适当调整, 如患者改善明显可较快减量, 而疗效不明显时可在原剂量上维持2~4周。伴发黄疸的AIH患者可先以糖皮质激素改善病情, 待TBil显著下降后再考虑加用硫唑嘌呤联合治疗。

②泼尼松(龙)单药治疗: 泼尼松(龙)单药治疗时初始剂量一般选择40~60 mg/d, 并于4周内逐渐减量至15~20 mg/d。初始剂量可结合患者症状、血清氨基转移酶和IgG水平特别是肝组织学炎症程度进行合理选择。单药治疗适用于合并血细胞减少、巯基嘌呤甲基转移酶(thiopurine methyltransferase, TPMT)功能缺陷、妊娠或拟妊娠、并发恶性

肿瘤的AIH患者。已有肝硬化表现者多选择泼尼松(龙)单药治疗并酌情减少药物剂量。AIH“可能”诊断患者也可以单剂泼尼松(龙)进行试验性治疗。泼尼松可在肝脏代谢为泼尼松(龙)后发挥作用, 除非肝功能严重受损, 两者作用相似。泼尼松(龙)可等剂量替代泼尼松, 而4 mg甲基泼尼松(龙)相当于5 mg泼尼松(龙)。

③其他替代药物: 布地奈德(budesonide)是第二代糖皮质激素, 其在肝脏的首过清除率较高(约90%), 6-OH-布地奈德与糖皮质激素受体的亲和性高, 抗炎疗效相当于泼尼松(龙)的5倍, 而其代谢产物[16-OH-泼尼松(龙)]无糖皮质激素活性。因此布地奈德作用的主要部位为肠道和肝脏, 且全身不良反应较少。来自欧洲的多中心临床研究^[21]结果表明, 布地奈德和硫唑嘌呤联合治疗方案较传统联合治疗方案能更快诱导缓解, 而糖皮质激素相关不良反应显著减轻, 可作为AIH的一线治疗方案。目前多用于需长期应用泼尼松(龙)维持治疗的AIH患者, 以期减少糖皮质激素的不良反应。由于布地奈德与泼尼松一样作用于激素受体, 因此, 不推荐用于传统激素无应答的患者。在肝硬化门静脉侧支循环开放患者中, 布地奈德可通过侧支循环直接进入体循环而失去首过效应的优势, 同时还可能有增加门静脉血栓形成的风险。因此, 布地奈德不宜在肝硬化患者中应用。

对标准治疗无效或不能耐受标准治疗不良反应的患者, 可选择二线治疗方案, 目前已有应用吗替麦考酚酯(MMF)、环孢素A、他克莫司、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、抗肿瘤坏死因子α等治疗难治性AIH的报道。MMF是在标准治疗效果不佳患者中应用最多的替代免疫抑制剂。泼尼松联合MMF作为AIH的一线治疗, 可使88%的患者出现完全生物化学应答(即血清生物化学指标和血清IgG水平恢复正常), 而且生物化学应答往往在治疗开始后的3个月内; 12%的患者出现部分生物化学应答^[22]。临床上, MMF对不能耐受硫唑嘌呤治疗的患者具有补救治疗作用, 而对硫唑嘌呤无应答的患者MMF的疗效也较差。此外, 胆汁淤积性AIH患者如糖皮质激素疗效欠佳也可考虑加用小剂量MMF治疗, 以避免硫唑嘌呤诱导胆汁淤积的不良反应。

④应答不完全的处理: 应答不完全定义为: 经2~3年治疗后, 临床表现、实验室指标[血清氨基转移酶、TBil、IgG和(或)γ-球蛋白]和肝组织学等有所改善但未完全恢复正常^[17]。免疫抑制治疗应答不佳或无应答者应首先考虑AIH诊断是否有误和患者对治疗的依从性。少数AIH患者确实对免疫抑制治疗应答不佳或应答不完全, 部分患者可能在激素减量过程中或维持治疗过程中出现反跳。该类患者可酌情短期(1周)给予大剂量甲泼尼龙(40~60 mg/d)静脉输注, 病情缓解后改为口服泼尼松(龙)治疗(30~40 mg/d), 适当放缓减量速度, 并加以免疫抑制剂维持治疗。泼尼松(龙)和硫唑嘌呤联合治疗2年仍未达到缓解的患者, 建议继续用泼尼松(龙)(5~10 mg/d) + 大剂量硫唑嘌呤(最高

达 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 12 ~ 18 个月后复查肝活组织病理学检查。对于已接受至少 36 个月连续治疗但临床、实验室和组织学的改善未达到治疗终点的不完全应答患者, 建议将泼尼松或硫唑嘌呤调整至适合剂量以长期维持治疗, 使此类患者处于无症状、实验室指标稳定的状态。

⑤ 疗程、停药指征和复发处理: 免疫抑制治疗应维持 3 年以上, 或获得生物化学缓解后至少 2 年以上。除完全生物化学应答外, 停用免疫抑制剂的指征包括肝内组织学恢复正常、无任何炎症活动表现, 因为即使轻度界面性肝炎的存在也预示着停药后复发的可能。复发可定义为血清氨基转移酶水平 $> 3 \times \text{ULN}$, 伴血清 IgG 和 (或) γ -球蛋白水平不同程度的升高^[14, 17, 23]。停药后复发是 AIH 的临床特点之一, 临床缓解至少 2 年的患者在停药 1 年后 59% 的患者需重新治疗, 2 年后为 73%, 3 年后高达 81%; 复发的危险因素包括先前需使用联合治疗方案才能获得生物化学缓解者、并发自身免疫性疾病和年龄较轻者^[24]。以单剂免疫抑制剂治疗即可获得长期完全生物化学缓解至少 2 年的患者获得持续缓解的可能性较高。虽然均在正常范围内, 较高的血清 ALT 和 IgG 水平仍与复发相关。所有持续缓解的患者停药时的 ALT 水平低于 ULN 的一半, 而 IgG 水平低于 12 g/L ^[25]。

停药后初次复发患者, 建议再次以初始治疗剂量给予泼尼松(龙)和硫唑嘌呤联合治疗, 逐渐减量甚至停药并以硫唑嘌呤($50 \sim 75 \text{ mg/d}$)维持治疗; 而硫唑嘌呤不能耐受的患者可给予小剂量泼尼松(龙)($\leq 10 \text{ mg/d}$)或与 MMF 联合长期维持治疗。2 次以上复发者建议以最小剂量长期维持治疗。

(三) 药物不良反应

无论单用泼尼松(龙)或与硫唑嘌呤联合治疗, 所有患者须监测相关的药物不良反应。约 10% 的患者因药物不良反应中断治疗。可选择相对不良反应较小的免疫抑制剂进行治疗, 如小剂量糖皮质激素、单剂硫唑嘌呤或二线免疫抑制剂 MMF 等, 且须尽量采用能控制疾病活动的最低剂量。

1. 糖皮质激素的不良反应: 长期使用糖皮质激素可出现明显不良反应, 除常见的“Cushing 体征”(满月脸、痤疮、水牛背、向心性肥胖等)外, 糖皮质激素还可加重骨质疏松导致脊柱压缩性骨折和股骨头缺血性坏死等骨病, 并与 2 型糖尿病、白内障、高血压病、感染(包括已有的结核发生恶化)、精神疾病的发生有关。患者不能接受外貌上的变化或肥胖是造成治疗中断的最常见原因(占 47%), 其次为骨量减少造成的脊柱压缩(占 27%)和脆性糖尿病(占 20%)等。应尽量采用联合治疗方案, 减少糖皮质激素剂量, 并最终过渡至硫唑嘌呤单药维持治疗方案。

需长期接受糖皮质激素治疗的 AIH 患者, 建议治疗前行基线骨密度检测并每年监测随访。骨病的辅助治疗包括: 坚持规律的负重锻炼、补充维生素 D₃ 和钙剂, 适时给予骨活性制剂如二磷酸盐治疗。

2. 硫唑嘌呤的不良反应: 血细胞减少是硫唑嘌呤最常见的不良反应, 可能与红细胞内 TPMT 活性低有关。因此, 加用硫唑嘌呤的患者需严密监测血常规变化, 特别是用药的前 3 个月。如发生血白细胞快速下降或白细胞 $< 3.5 \times 10^9/\text{L}$ 需紧急停用硫唑嘌呤。硫唑嘌呤的其他不良反应包括肝内胆淤积、静脉闭塞性疾病、胰腺炎、严重恶心和呕吐、皮疹等。少于 10% 的患者在接受硫唑嘌呤(50 mg/d)时会出现上述不良反应, 一般均可在减量或停用后改善。以下人群不推荐使用硫唑嘌呤: 基础状态下已存在血细胞减少(白细胞 $< 3.5 \times 10^9/\text{L}$ 或血小板 $< 50 \times 10^9/\text{L}$)、恶性肿瘤、已知 TPMT 功能缺陷等。硫唑嘌呤治疗前或治疗过程中出现血细胞减少的 AIH 患者, 建议检测血 TPMT 活性。

推荐意见:

① 治疗目标是获得生物化学缓解[血清氨基转移酶、IgG 和 (或) γ -球蛋白水平均恢复正常]和肝组织学缓解, 防止疾病进展(B1)。

② 中重度 AIH、急性表现、活动性肝硬化等活动性 AIH 患者均建议行免疫抑制治疗(A1)。

③ 以肝组织学为依据, 存在中重度界面性肝炎的患者应行免疫抑制治疗。轻度界面性肝炎的年轻患者亦推荐行免疫抑制治疗, 而存在轻度界面性肝炎的老年(> 65 岁)患者可暂不予免疫抑制治疗(B1)。

④ 对于无疾病活动或自动缓解期的 AIH、非活动性肝硬化可暂不考虑行免疫抑制治疗, 但应长期密切随访(如每隔 3 ~ 6 个月随访 1 次)(C2)。

⑤ 一般选择泼尼松(龙)和硫唑嘌呤联合治疗方案。推荐泼尼松(龙)初始剂量一般为 $30 \sim 40 \text{ mg/d}$, 4 ~ 6 周内逐渐减至 15 mg/d , 并以 $5 \sim 7.5 \text{ mg/d}$ 维持; 硫唑嘌呤剂量为 50 mg/d 或 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 可尝试在维持治疗中完全停用泼尼松(龙)而以硫唑嘌呤单药维持治疗(B1)。

⑥ 选择泼尼松(龙)单药治疗方案时, 推荐泼尼松(龙)初始剂量一般为 $40 \sim 60 \text{ mg/d}$, 并于 4 ~ 6 周内逐渐减量至 $15 \sim 20 \text{ mg/d}$, 以 $5 \sim 10 \text{ mg/d}$ 剂量维持治疗(B1)。

⑦ 提倡个体化治疗, 应根据血清氨基转移酶和 IgG 恢复情况调整泼尼松(龙)剂量(B1)。

⑧ 对于硫唑嘌呤应答但不能耐受者可考虑在泼尼松(龙)的基础上加用 MMF($0.5 \sim 1.0 \text{ g/d}$, 分两次服用), 但应严密监测血常规变化(B1)。

⑨ 免疫抑制治疗一般应维持 3 年以上, 或获得生物化学缓解后至少 2 年以上。建议停药前行肝组织学检查, 肝内无炎症活动时方可考虑停药(B1)。

⑩ 停药后复发或维持治疗中反跳的 AIH 患者应以初始治疗相似的方案进行治疗, 并推荐尽可能联合治疗并长期维持(C1)。

⑪ 需长期接受糖皮质激素治疗的 AIH 患者, 建议治疗前行基线骨密度测定并每年监测随访, 并适当补充维生素

D₃ 和钙剂(B1)。

⑫治疗前已存在血细胞减少者或肝硬化者,慎用硫唑嘌呤。硫唑嘌呤用药过程中应注意检测全血细胞计数,防止骨髓抑制的发生。有条件的情况下可检测 TPMT 基因型或活性以指导临床用药(B1)。

(四)肝移植术

AIH 患者如出现终末期肝病或急性肝功能衰竭等情况需考虑进行肝移植术。重症 AIH 可导致急性或亚急性肝功能衰竭,如短期(1周)糖皮质激素治疗疗效不明显时,需及时与肝移植中心联系,以免失去紧急肝移植术机会。另一种情况是失代偿期肝硬化患者,其移植指征与其他病因导致的肝硬化相似,包括反复食管胃底静脉曲张出血、肝性脑病、顽固性腹水、自发性细菌性腹膜炎和肝肾综合征等并发症经内科处理疗效不佳,终末期肝病模型(MELD)评分>15或Child-Pugh评分>10,或符合肝移植标准的肝细胞癌。选择恰当的时间进行肝移植术十分关键,应尽早做好肝移植术准备,而不是出现终末期肝病严重并发症再开始评估,因为慢加急性肝功能衰竭导致多器官衰竭常使患者失去进行肝移植术的机会^[26]。欧洲991例因AIH行肝移植术患者的1年患者生存率为88%,移植物存活率为84%;5年患者生存率为80%,移植物存活率为72%,与PBC和PSC患者预后相似^[26]。

20%的AIH患者在肝移植后会复发,中位诊断时间为肝移植术后26个月^[27]。美国国家健康学会(NIH)肝移植数据库的HLA匹配分析表明,HLA-DR位点不匹配是复发性AIH的主要危险因素^[28]。术前较高的血清IgG水平、移植肝的中重度炎症与AIH复发有关,提示术前未能完全抑制疾病活动是复发的危险因素之一^[29]。因此,AIH患者在肝移植术后的免疫抑制方案应兼顾抗排斥反应和防止AIH复发。可在标准抗排斥方案基础上以小剂量泼尼松(龙)长期维持,必要时加用硫唑嘌呤联合治疗^[30]。

少数(6%~10%)非AIH患者在肝移植后出现类似AIH的血清学和组织学表现,称为“新发”AIH(*de novo* AIH)^[31]。成人“新发”AIH在HCV相关肝硬化经肝移植术后HCV接受干扰素和利巴韦林治疗后报道较多,但诊断相当困难^[32]。我国学者^[33]曾报道过1例“新发”AIH患者,该患者因HCV相关肝硬化在肝移植术后接受了1年的干扰素-α2b和利巴韦林联合抗病毒治疗后出现AIH样特征。由于其血清IgG4显著增高,肝组织IgG4阳性浆细胞显著增加,因此将其定义为IgG4相关“新发”AIH。

推荐意见:

①AIH患者的肝移植指征包括:a. 终末期肝病经内科处理疗效不佳者;b. 急性肝功能衰竭经糖皮质激素治疗1周后病情无明显改善甚至恶化者(B1)。

②肝移植术后AIH复发的患者建议在抗排斥治疗方案基础上加用泼尼松(龙)或硫唑嘌呤。因其他病因进行肝移植患者如出现AIH样生物化学和肝组织学表现,需考虑“新发”AIH的可能性(C1)。

五、AIH特殊临床表型的处理

AIH临床表现多样,多表现为慢性肝病,也可表现为急性发作、急性和慢性肝功能衰竭等。特殊人群如儿童、老年、孕妇也具有不同的临床特点。因此,需充分认识AIH的异质性和特殊性,并采取适当的治疗策略^[34](图3)。

1. 急性起病和急性肝功能衰竭:急性起病的AIH包含两种形式:慢性疾病基础上的急性恶化和真正意义上的无慢性疾病表现的急性AIH^[19]。典型的AIH呈慢性病程,但高达25%的AIH患者可表现为急性起病,其中小部分可进展为自身免疫性急性肝功能衰竭^[35]。急性起病的AIH通常表现为病程短(<30d)且既往无明确肝病史,临床症状明显(如黄疸、疲乏、发热、恶心、全身不适等),血清学明显异常(血清ALT>5×ULN,TBil水平>34.2μmol/L)。小叶中央坏死是急性起病AIH的肝组织学特征,及时发现有助于早期诊断和干预^[36]。在IAIHG提出的综合和简化诊断积分系统中,自身抗体和血清IgG水平是诊断AIH的两个重要因素,而急性起病AIH常缺少这两个重要特征。简化诊断积分系统仅能诊断出24%的急性AIH患者,而综合诊断积分系统则可诊断出40%的急性AIH患者^[37]。美国急性肝功能衰竭协作组报告^[38]表明,10%的急性肝功能衰竭患者是由AIH引起,另有30%的急性肝功能衰竭患者表现为“血清阴性”,其中有一部分可能为AIH。

日本的研究^[39]显示,早期足量静脉使用甘草酸制剂可缓解急性发作性AIH的进展。因此,在启动特异性治疗前甘草酸制剂可作为初始治疗安全有效地用于不明原因的急性肝炎。短期大剂量糖皮质激素(60mg/d)对36%~100%的急性起病AIH患者有效,治疗反应的差异与开始治疗是否及时有关。肝组织学上有小叶中央坏死的急性起病AIH患者倾向于对激素治疗反应良好,但有报道^[40]指出急性起病的AIH与普通AIH相比,更容易产生糖皮质激素抵抗。急性起病AIH患者对激素的反应与预后密切相关。使用糖皮质激素治疗2周内实验室指标未改善且组织学上出现肝脏多小叶坏死的急性AIH患者,预后通常极差。如高胆红素血症无改善甚至加重,预示早期病死率极高,甚至可达100%。MELD能有效评估风险和定量分析病情的改善或恶化。MELD评分≥12时,97%的敏感性和68%的特异性提示患者可能激素治疗失败^[41]。因此,临床上可使用1~2周糖皮质激素疗法来判断是否需继续激素治疗,同时必须行MELD评分,判断是否需要肝移植术。

2. 胆汁淤积型AIH:AIH患者可出现肝内胆汁淤积,约20%的胆汁淤积型(血清TBil≥40μmol/L)AIH患者对糖皮质激素治疗无应答,并与病死率和肝移植率显著增高相关。治疗失败的最佳预测因素是糖皮质激素治疗1周前后MELD-Na和英国终末期肝病模型(UKELD)评分的变化。早期识别无应答者有助于及时增加免疫抑制剂剂量以防止恶化或及时转入肝移植中心^[42]。熊去氧胆酸(UDCA)可有效缓解胆汁淤积表现,可联合使用。胆汁淤积型AIH患者在初期应避免使用硫唑嘌呤以免加重胆汁淤积,可先使用大剂

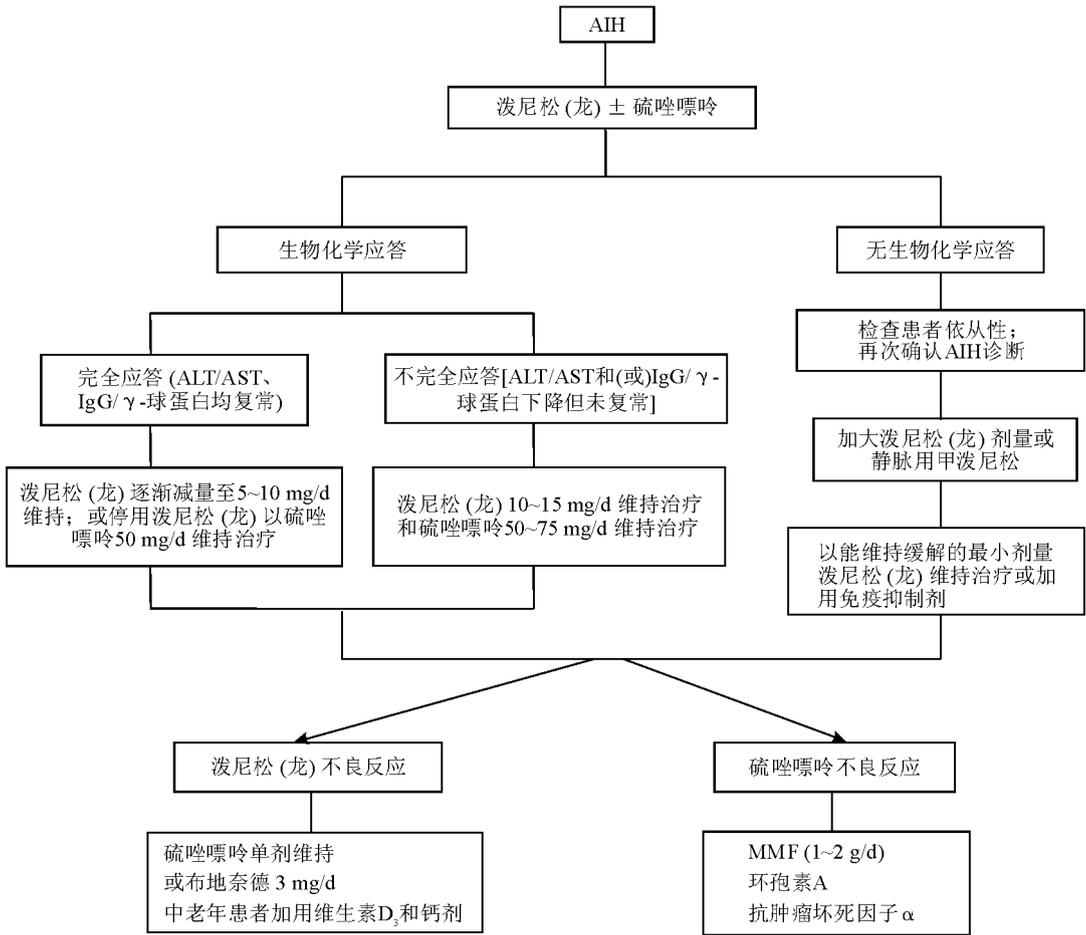


图3 AIH 的治疗策略

量糖皮质激素(如 40 ~ 60 mg/d)缓解病情,可在血清 TBil 显著下降后再加用硫唑嘌呤联合治疗。

3. 自身抗体阴性 AIH:血清自身抗体是 AIH 的免疫学特征之一,约 10% 的 AIH 患者常规自身抗体检测呈阴性,该类患者常表现为血清 IgG 水平升高幅度较小甚至正常,这给 AIH 的诊断带来很大困难,但肝组织学仍可见界面性肝炎、淋巴-浆细胞浸润、玫瑰花环样等 AIH 特征性改变。因此,疑似自身抗体阴性 AIH 时,强烈建议行肝活组织检查以明确诊断,有时肝组织学表现是其唯一确诊依据。这类患者可予糖皮质激素单药治疗或联合治疗,对免疫抑制剂治疗的应答常与典型 AIH 相似^[43]。

4. AIH 相关肝硬化:约 1/3 的 AIH 患者在诊断时已存在肝硬化表现。活动性肝硬化患者仍有免疫抑制治疗的指征^[17]。治疗方案以选择糖皮质激素单药治疗为宜,适当减少泼尼松(龙)初始剂量(20 ~ 30 mg/d),同时注意消化道出血和(或)感染等并发症的发生。AIH 相关肝硬化患者应每 6 个月随访一次血清甲胎蛋白和腹部超声检查以排除肝细胞癌的可能。当 AIH 相关肝硬化出现腹水等并发症,提示进入失代偿期。此阶段需仔细评估糖皮质激素可能的不良反应,如消化道出血、肺部感染和自发性细菌性腹膜炎的可能性。如疾病仍有明显活动如血清氨基转移酶和 TBil 水平

升高、血清 IgG 水平显著增高,在预防并发症的基础上可谨慎使用小剂量糖皮质激素(15 ~ 20 mg/d)口服,疾病好转后应快速减量至维持量(5 ~ 7.5 mg/d)。部分患者可获得生物化学应答,腹水等并发症好转而转入代偿期并获得长期缓解。如疗效不佳或无法耐受糖皮质激素治疗者,需尽早与肝移植中心联系进行肝移植治疗。

5. 重叠综合征:患者同时或在病程的不同阶段存在两种自身免疫性肝病的临床、血清学、组织学特征,称为自身免疫性肝病重叠综合征(简称重叠综合征),以 AIH-PBC 重叠综合征最为多见。IAIHG 提出,AIH 的积分系统最初目标是用于诊断 AIH,并不适用于重叠综合征的诊断,主张将自身免疫性肝病分类为 AIH、PBC、PSC、小胆管 PSC,而重叠综合征并非独立疾病,目前缺乏明确的诊断标准和治疗方案^[44]。重叠综合征诊断和处理思路可参考图 4。

①AIH-PBC 重叠综合征:PBC 是一种以小叶间胆管非化脓性破坏性胆管炎为特征的自身免疫性肝病。由于疾病早中期并无肝硬化表现,建议将疾病名称改为原发性胆汁性胆管炎,仍保留 PBC 缩写,以更精确反映疾病特点,并缓解患者心理压力^[45]。AIH-PBC 重叠综合征患者占有 PBC 患者的 5% ~ 15%。1998 年 Chazouillères 等^[46]提出了 AIH-PBC 重叠综合征诊断标准(巴黎标准),即 AIH 和 PBC 3 项诊断标准

中的各 2 项同时或相继出现。AIH 诊断标准包括:①血清 ALT > 5 × ULN;②血清 IgG ≥ 2 × ULN 或血清 ASMA 阳性;③肝组织学提示中重度界面性肝炎。PBC 诊断标准包括:①血清 ALP ≥ 2 × ULN 或血清 GGT ≥ 5 × ULN;②血清 AMA 阳性;③肝组织学表现为非化脓性破坏性胆管炎。欧美的研究^[47]结果表明,巴黎标准用于诊断 AIH-PBC 重叠综合征的敏感性和特异性分别达 92% 和 97%。我国研究^[48]结果表明,血清 IgG ≥ 1.3 × ULN 诊断激素敏感性 PBC 的敏感性为 60%,特异性为 97%。88% 激素敏感的 PBC 患者满足 AIH 简化积分系统的“确诊”标准(≥7 分)。

目前多数学者建议以泼尼松(龙)和 UDCA 联合治疗,可能有利于缓解病情,改善患者预后。泼尼松(龙)联合 UDCA 治疗不能缓解或泼尼松(龙)不良反应明显者,可加用免疫抑制剂如硫唑嘌呤。欧洲多中心研究^[49]结果显示,88 例 PBC-AIH 重叠综合征患者中,37% 对 UDCA 单剂治疗无应答,重度界面性肝炎是无应答的独立危险因素。UDCA 和免疫抑制联合治疗在 73% 初始治疗或对 UDCA 单剂治疗无应答的患者中有效,而进展期纤维化与对联合治疗无应答有关。二线免疫抑制剂(环孢素 A、他克莫司和 MMF)可诱导 54% 的对初始免疫抑制无应答的患者获得生物化学缓解。我国最新研究^[50]结果显示,糖皮质激素和 UDCA 联合治疗可显著改善重叠综合征患者的短期预后。相关内容详见 PBC 的诊断和治疗共识。

②AIH-PSC 重叠综合征:PSC 是一种较为少见的慢性胆汁淤积性肝病,其特征为肝内外胆管弥漫性炎症和纤维化,引起胆管变形和节段性狭窄,病情呈进行性发展,最终导致胆汁性肝硬化以及肝功能衰竭^[51]。AIH-PSC 重叠综合征的诊断标准是相加性的,即在明确的 PSC 诊断基础上,同时存

在 AIH 特征性临床表现(血清氨基转移酶和 IgG 水平显著升高)和肝组织学特征(中重度界面性肝炎等)。给予 AIH-PSC 重叠综合征患者 UDCA (15 ~ 20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 联合糖皮质激素[泼尼松(龙)]治疗,可改善血清生物化学指标,但组织学和长期疗效未得到证实。相关内容详见 PSC 的诊断和治疗共识。

6. AIH 合并病毒性肝病:AIH 合并慢性病毒性肝炎常难以识别和确诊,容易造成延误诊断,大多数患者诊断时合并肝硬化。在 25 例合并病毒性肝炎的 AIH 患者中,20 例(80%) 合并 HCV、5 例(20%) 合并 HBV 感染^[52]。我国 AIH 患者 HBsAg 阳性率仅为 0.83%,PBC 患者为 1.02%,显著低于非自身免疫性疾病患者(4.58%)^[53],但不能完全排除在 HBsAg 阳性患者中自身免疫性肝病被低估的可能性。肝组织学对于诊断和鉴别诊断尤为重要,综合诊断积分系统优于简化标准^[2]。

AIH 合并 HBV 感染者先以核苷(酸)类似物口服抗病毒治疗,然后再开始免疫抑制治疗。而 AIH 合并 HCV 感染患者首先考虑免疫抑制剂治疗,获得生物化学缓解后再考虑使用长效干扰素 α 等抗病毒治疗。直接抗病毒药物治疗方案的应用为 HCV 合并 AIH 患者的处理带来新机遇,小分子抗病毒药物和糖皮质激素可同时使用。

7. 妊娠期 AIH:AIH 患者妊娠过程中,可予小剂量泼尼松(龙)5 ~ 10 mg/d 维持治疗。AIH 患者有较高的胎儿流产和早产的可能性,胎儿死亡率达 19%,大多发生在孕 20 周内,产妇死亡率约为 3%。妊娠过程中母体的免疫抑制可保护嵌合胎儿,在分娩后 AIH 可复燃或出现加重趋势。因此,应在分娩后加大糖皮质激素剂量,以防止复发或反跳。最近的一项研究^[54]结果显示,在 53 例 AIH 妇女的 81 次妊娠中,

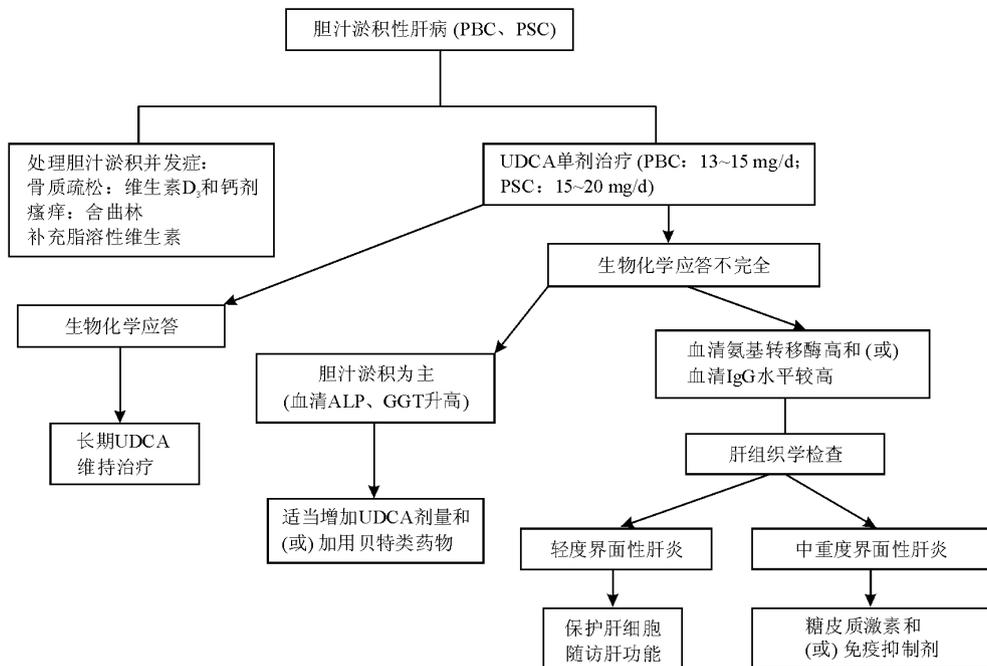


图 4 自身免疫性肝病重叠综合征的处理策略

41% 的妊娠发生在肝硬化条件下,75% 的患者在维持治疗中。活产率为 73%, 早产率为 20%, 11% 的婴儿需进入特护病房。在妊娠前 AIH 控制较差或妊娠期不治疗与 AIH 复燃有关,而 AIH 复发与孕妇出现失代偿、婴儿进入特护病房的危险性有关。目前没有关于因使用硫唑嘌呤治疗 AIH 而引起胎儿畸形的报道,但已证实硫唑嘌呤对小鼠有致畸作用,因此建议 AIH 患者在怀孕期间停用硫唑嘌呤。美国食品与药品管理局将硫唑嘌呤定为妊娠 D 级药物,故建议尽量在妊娠期间停用。

8. 老年 AIH:20% 的成人 AIH 在 60 岁后发病,发病通常更为隐匿,易被漏诊^[55]。一项 meta 分析^[56] 共纳入了 10 项回顾性研究,对 264 例老年(60 ~ 65 岁以上) AIH 患者和 592 例年轻患者进行了系统分析。老年患者中无症状者、诊断时已存在肝硬化、HLA-DR4 呈阳性的概率显著高于年轻患者。糖皮质激素可用于老年患者,应答相对较好且停药后复发率较低。布地奈德可考虑用于这一特殊人群中。在老年 AIH 患者中,预防骨质疏松尤为重要,应鼓励常规锻炼,服用钙剂(1 ~ 1.5 g/d)和维生素 D₃(400 IU/d)。已有骨质疏松的患者可考虑使用二磷酸盐制剂。应行基线骨密度测定,并每年复查以观察严重程度和疗效^[57]。

9. 儿童 AIH:1 型 AIH 常在青春期前后发病,而 2 型 AIH 发病较早,甚至可在婴儿期发病。15% 的 1 型 AIH 和 25% 的 2 型 AIH 可表现为血清 IgG 水平正常。1 型 AIH 易出现肝硬化表现,而 2 型 AIH 更易表现为急性肝功能衰竭。两种类型中 SLA/LP 阳性的患儿疾病严重程度较高,并易复发。20% 患儿合并其他自身免疫性疾病包括甲状腺炎、白癜风、I 型糖尿病、肾病综合征等。IAIHG 的综合和简化积分系统已广泛用于成人 AIH 的诊断,但并未考虑到儿童患者的特殊性,在儿童患者中自身抗体的滴度往往低于成人患者。且这些积分系统也不能区分 AIH 和儿童中较常见的自身免疫性硬化性胆管炎^[58]。

儿童 AIH 的治疗包括泼尼松(龙) 1 ~ 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ (最大量不超过 40 mg/d),随着氨基转移酶水平下降,在 4 ~ 8 周内减量至维持剂量(根据患儿的体质量和年龄 2.5 ~ 5 mg/d 维持)^[17]。大多数患儿在最初 2 个月内血清氨基转移酶的降幅达 80% 以上,但获得完全生物化学缓解可能需数月。在治疗的最初 6 ~ 8 周,应经常检测肝功能以便每周调整糖皮质激素剂量。英国国王学院医院一般在氨基转移酶停止下降或出现明显糖皮质激素不良反应时加用硫唑嘌呤,以 0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 剂量开始,在无明显不良反应情况下逐渐加量至最大量(2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)^[59]。应注意硫唑嘌呤的肝毒性,特别是在胆汁淤积的患儿中。最佳疗程尚未确定,仅在肝组织炎症缓解后才能成功停药。因此,肝功能生物化学指标和 IgG 水平正常 1 ~ 2 年、自身抗体阴性或滴度低时可行肝组织学检查,如显示门管区轻微炎症或无炎症时才能停药。20% 的 1 型 AIH 患儿可成功停药,而 2 型 AIH 极少停药成功。在儿童期,监测 IgG 水平和自身抗体滴度非

常关键,两项中任何一项的波动预示疾病活动。对于 IgG 水平高的患儿,其下降能可靠、客观且廉价地监测疾病控制情况。对免疫抑制治疗应答良好的患儿预后较好,大多数可长期生存且生存质量较好。约 8.5% 的患儿尽管接受治疗,在 8 ~ 14 年后仍出现终末期肝病,需行肝移植术。

推荐意见:

①急性起病的 AIH(慢性基础上的急性发作或无慢性基础的急性 AIH)应及时启动糖皮质激素治疗以防止急性肝功能衰竭的发生(C1)。

②AIH 相关急性肝功能衰竭可先予短期静脉输注甲泼尼松(龙)(一般剂量为 40 ~ 60 mg/d)治疗,若患者 1 周内病情无明显改善甚至有恶化者需考虑肝移植术(C1)。

③AIH 伴胆汁淤积者需排除 PBC 和 PSC 等胆管疾病,在泼尼松(龙)治疗的基础上可联合使用 UDCA(13 ~ 15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)(C1)。

④对于自身抗体阴性而肝组织学检查呈典型 AIH 表现者,在严格排除其他病因后可考虑行糖皮质激素试验性治疗,如应答良好支持 AIH 诊断(C1)。

⑤AIH 特别是合并肝硬化的患者应每 6 个月检测 1 次血清甲胎蛋白和腹部超声检查以筛查肝细胞癌(C1)。

⑥活动性 AIH 相关肝硬化失代偿期患者在预防并发症的基础上可谨慎使用小剂量泼尼松(龙)(一般剂量为 15 ~ 20 mg/d)口服,疾病好转后应快速减量至维持量(一般剂量为 5 ~ 7.5 mg/d)(C1)。

⑦具有 PBC 或 PSC 显著特点的 AIH 患者需考虑重叠综合征诊断,并予 UDCA 和免疫抑制联合治疗(C1)。

⑧AIH 合并 HBV 感染者先以核苷(酸)类似物口服抗病毒治疗,然后再开始免疫抑制治疗。AIH 合并 HCV 感染者有条件者先予直接抗病毒药物治疗,再进行免疫抑制治疗。在 AIH 未控制之前慎用干扰素 α 抗病毒治疗(C1)。

⑨在 AIH 患者妊娠过程中,可予小剂量泼尼松(龙)(一般剂量为 5 ~ 10 mg/d)维持治疗。在患者分娩前 2 周或分娩后应适当加大糖皮质激素剂量以降低复发风险(C1)。

⑩老年 AIH 患者发病隐匿,一般对糖皮质激素应答较好,复发率低,但在治疗过程中需及时发现和预防骨质疏松症(C1)。

⑪儿童 AIH 患者确诊后即应启动免疫抑制治疗,推荐泼尼松(龙)和硫唑嘌呤联合治疗方案或泼尼松(龙)单药治疗方案(C1)。

六、预后

AIH 患者在获得生物化学缓解后一般预后较好、生存期接近正常人群。预后不佳的危险因素主要包括诊断时已有肝硬化和治疗后未能获得生物化学缓解。我国研究^[60] 结果显示,合并其他系统自身免疫性疾病、肝内胆管损伤和诊断时 MELD 评分较高者与治疗应答和预后不佳有关。日本 AIH 患者的 10 年生存率为 94.9%,肝病相关病死率为 3.4%。经历 2 次以上复发的患者较获得持续缓解者生存期

缩短^[61]。不同年龄段新西兰患者的 10 年生存率为 80% ~ 100%, 6 个月内未获得 ALT 复常、血清白蛋白低于 36 g/L、入选时年龄 ≤ 20 岁或 ≥ 60 岁是肝病相关死亡的危险因素^[62]。英国患者的 10 年生存率为 84%, 而 20 年生存率仅为 48%。肝组织学证实肝硬化、入选时失代偿、治疗后 1 年未能使 ALT 复常以及每 10 年复发次数多于 4 次是预后不良的危险因素^[63]。丹麦全国的 AIH 患者(1 721 例)的 10 年生存率为 73.6%, 肝脏相关病死率为 10.2%。男性和入选时肝硬化与病死率增高和肝细胞癌发生有关。在有肝组织学资料的患者(1 318 例)中, 28.3% 的患者存在肝硬化, 肝细胞癌的 10 年累积发生率为 0.7%。在诊断后的 1 年内, AIH 患者病死率为普通人群的 6 倍, 之后病死率仍为 2 倍。10 年累积病死率为 26.4%, 其中 38.6% 的死亡与肝病相关, 包括 3.6% 死于肝细胞癌^[4]。德国的研究^[18] 结果表明, 年龄 < 18 岁、初诊时已有肝硬化、SLA/LP 阳性是短期和长期预后不佳的主要危险因素。总之, 诊断时的肝硬化和治疗应答是决定患者长期预后的两个最重要危险因素。

七、总结与展望

尽管近年来在 AIH 的诊断治疗和发病机制方面取得了长足进步, 关于 AIH 仍面临诸多问题和挑战^[42]。虽然 2 型 AIH 的自身抗原(CYP2D6)已被鉴定, 但 1 型 AIH 的自身抗原仍未确定, 大大阻碍了自身抗原特异性治疗的开发。目前尚缺乏与人类 AIH 相似的动物模型, 发病机制研究进展较缓慢。AIH 的诊断较为复杂, 是在排除诊断基础上的综合诊断, 尚缺乏特异性诊断标记物和诊断时预测高危患者的标记物。目前, AIH 的治疗仍为全身免疫抑制剂的应用, 优化治疗方案或二线药物的选择有待临床验证。抗原特异性的免疫调控细胞如调节性 T 细胞^[64] 和髓系免疫抑制细胞^[65] 回输可能是具有前景的治疗手段之一。最后, 由于 AIH 患者数量有限, 开展我国多中心临床合作研究显得尤为重要。

参加 AIH 诊断和治疗共识撰写的专家人员名单(排名不分先后, 按姓氏汉语拼音为序):

- 陈成伟 陈晓宇 成军 窦晓光 段钟平 范建高
- 傅青春 高春芳 韩英 侯金林 胡和平 胡锡琪
- 贾继东 刘玉兰 陆伦根 马雄 茅益民 苗琪
- 南月敏 邱德凯 任红 王贵强 王吉耀 王建设
- 王绮夏 王宇明 魏来 谢青 谢渭芬 许建明
- 闫惠平 杨长青 尤红 曾民德 张文宏 周新民
- 庄辉 诸葛宇征 邹晓平

参考文献

- 1 Krawitt EL. Autoimmune hepatitis [J]. N Engl J Med, 2006, 354 (1): 54-66.
- 2 Yang F, Wang Q, Bian Z, et al. Autoimmune hepatitis: East meets west [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30 (8): 1230-1236.

- 3 Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, et al. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review [J]. J Autoimmun, 2013, 41: 126-139.
- 4 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.
- 5 Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis [J]. Gastroenterology, 2010, 139 (1): 58-72.
- 6 Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis [J]. J Hepatol, 2011, 55 (1): 171-182.
- 7 Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. IgG4 cholangiopathy: current concept, diagnosis, and pathogenesis [J]. J Hepatol, 2014, 61 (3): 690-695.
- 8 Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group [J]. J Hepatol, 2004, 41 (4): 677-683.
- 9 Couto CA, Bittencourt PL, Porta G, et al. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis [J]. Hepatology, 2014, 59 (2): 592-600.
- 10 Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis [J]. Autoimmunity, 2002, 35 (8): 475-483.
- 11 Zhao Y, Zhang Y, Liu YM, et al. Identification of T cell epitopes on soluble liver antigen in Chinese patients with auto-immune hepatitis [J]. Liver Int, 2011, 31 (5): 721-729.
- 12 Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. Autoimmune hepatitis [J]. Lancet, 2013, 382 (9902): 1433-1444.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis [J]. Hepatology, 2008, 48 (1): 169-176.
- 16 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.
- 17 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [J]. *Hepatology*, 2010, 51 (6): 2193-2213.
 - 18 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.
 - 19 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines; Autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (4): 971-1004.
 - 20 Czaja AJ. Review article: The prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39 (4): 385-406.
 - 21 Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139 (4): 1198-1206.
 - 22 Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, et al. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis; prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients[J]. *J Hepatol*, 2011, 55 (3): 636-646.
 - 23 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.
 - 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 Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2015, 62 (3): 642-646.
 - 26 Leber Waldenström J. Blutproteine und Nahrungseiweiss [Article in German] [J]. *Deutsch Z Verdau Stoffwechselkr*, 1950, 15: 113-119.
 - 27 Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal [J]. *Liver Transpl*, 2008, 14 (9): 1281-1286.
 - 28 Effect of prednisone on the survival of patients with cirrhosis of the liver. A report from the Copenhagen Study Group for Liver Diseases[J]. *Lancet*, 1969, 1 (7586): 119-121.
 - 29 Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis [J]. *Q J Med*, 1971, 40 (158): 159-185.
 - 30 Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation [J]. *J Hepatol*, 2014, 60 (1): 210-223.
 - 31 Guido M, Burra P. *De novo* autoimmune hepatitis after liver transplantation[J]. *Semin Liver Dis*, 2011, 31 (1): 71-81.
 - 32 Kerkar N, Yanni G. ‘*De novo*’ and ‘recurrent’ autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2015 [Epub ahead of print].
 - 33 Zhao XY, Rakhda MI, Wang TI, et al. Immunoglobulin G4-associated *de novo* autoimmune hepatitis after liver transplantation for chronic hepatitis B- and C-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case report with literature review [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45 (2): 824-827.
 - 34 Wang Q, Yang F, Miao Q, et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2015 [Epub ahead of print].
 - 35 Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients [J]. *Semin Liver Dis*, 2009, 29 (3): 315-330.
 - 36 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.
 - 37 Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease [J]. *Hepatology*, 2009, 50 (2): 538-545.
 - 38 Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria [J]. *Hepatology*, 2011, 53 (2): 517-526.
 - 39 Yasui S, Fujiwara K, Tawada A, et al. Efficacy of intravenous glycyrrhizin in the early stage of acute onset autoimmune hepatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56 (12): 3638-3647.
 - 40 Abe M, Hiasa Y, Masumoto T, et al. Clinical characteristics of autoimmune hepatitis with histological features of acute hepatitis [J]. *Hepatol Res*, 2001, 21 (3): 213-219.
 - 41 Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features

- associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease[J]. *Hepatology*, 2007, 46 (4): 1138-1145.
- 42 Dyson JK, Webb G, Hirschfield GM, et al. Unmet clinical need in autoimmune liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2015, 62 (1): 208-218.
- 43 Wang QX, Jiang WJ, Miao Q, et al. Clinical and histological features of autoantibody-negative autoimmune hepatitis in Chinese patients: a single center experience [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14 (4): 175-180.
- 44 Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue[J]. *J Hepatol*, 2011, 54 (2): 374-385.
- 45 Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing Nomenclature for PBC: From ‘Cirrhosis’ to ‘Cholangitis’ [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110 (11): 1536-1538.
- 46 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.
- 47 Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8 (6): 530-534.
- 48 Wang Q, Selmi C, Zhou X, et al. Epigenetic considerations and the clinical reevaluation of the overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis[J]. *J Autoimmun*, 2013, 41: 140-145.
- 49 Ozaslan E, Efe C, Heurgué-Berlot A, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12 (5): 863-869.
- 50 Yang F, Wang Q, Wang Z, et al. The natural history and prognosis of primary biliary cirrhosis with clinical features of autoimmune hepatitis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50 (1): 114-123.
- 51 Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study[J]. *Hepatology*, 2001, 33 (3): 544-553.
- 52 Sui M, Wu R, Hu X, et al. Low prevalence of hepatitis B virus infection in patients with autoimmune diseases in a Chinese patient population[J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21 (12): 925-929.
- 53 Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39 (2): 117-124.
- 54 Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, et al. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis [J]. *J Autoimmun*, 2012, 38 (2-3): J239-J244.
- 55 Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly[J]. *Hepatology*, 2006, 43 (3): 532-538.
- 56 Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis[J]. *Gastroenterology*, 1972, 63 (5): 820-833.
- 57 Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in special patient populations[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25 (6): 689-700.
- 58 Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? [J]. *Semin Liver Dis*, 2009, 29 (3): 297-306.
- 59 Floreani A, Liberal R, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults - a comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2013, 46: 7-16.
- 60 Wang Q, Qiu D, Ma X. Early normalisation of aminotransferase predicts complete biochemical remission in autoimmune hepatitis patients [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34 (1): 107-109.
- 61 Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, et al. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2012, 56 (2): 668-676.
- 62 Ngu JH, Geary RB, Frampton CM, et al. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study[J]. *Hepatology*, 2013, 57 (6): 2399-2406.
- 63 Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140 (7): 1980-1989.
- 64 Grant CR, Liberal R, Holder BS, et al. Dysfunctional CD39(POS) regulatory T cells and aberrant control of T-helper type 17 cells in autoimmune hepatitis [J]. *Hepatology*, 2014, 59 (3): 1007-1015.
- 65 Zhang H, Liu Y, Bian Z, et al. The critical role of myeloid-derived suppressor cells and FXR activation in immune-mediated liver injury [J]. *J Autoimmun*, 2014, 53: 55-66.