

# 自身免疫性肝炎的研究进展

李依琳

山东大学附属公共卫生临床中心, 山东 济南

收稿日期: 2023年3月5日; 录用日期: 2023年3月29日; 发布日期: 2023年4月10日

## 摘要

自身免疫性肝炎是一种病因不明的慢性进展性肝脏疾病, 随着人们对该病的认识及诊疗水平的提高, 其发病率呈上升趋势。自身免疫性肝炎以免疫球蛋白水平升高、自身免疫性抗体阳性、肝组织学界面性炎为主要特征, 治疗上可选择一线治疗、替代治疗和肝脏移植等治疗方案, 但都有一定局限性。本文就自身免疫性肝炎的流行特点、发病机制、诊断、治疗及预后相关研究进展做一综述。

## 关键词

自身免疫性肝炎, 发病机制, 诊断, 治疗

# Research Advances in Autoimmune Hepatitis

Yilin Li

Public Health Clinical Center Affiliated to Shandong University, Jinan Shandong

Received: Mar. 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 29<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 10<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Autoimmune hepatitis is a chronic progressive liver disease of unknown etiology. With the improvement of people's understanding of the disease and the level of diagnosis and treatment, its incidence is on the rise. Autoimmune hepatitis is characterized by elevated immunoglobulin levels, positive autoimmune antibodies, and hepatic histological interface inflammation, and treatment options such as first-line therapy, replacement therapy, and liver transplantation are available, but all have limitations. This article reviews the research progress related to the epidemiological characteristics, pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis of autoimmune hepatitis.

## Keywords

### Autoimmune Hepatitis, Pathogenesis, Diagnosis, Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

自身免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis, AIH)是由针对肝细胞的自身免疫反应介导的肝实质损害,以女性多见,典型特征为转氨酶及免疫球蛋白 G (IgG)升高、自身循环抗体的存在及中重度界面性肝炎[1]。在有症状的患者中,糖皮质激素联合免疫抑制治疗仍然是主要的治疗方法,应在诊断后及早进行,以避免疾病进展,同时减轻社会医疗负担。

## 2. 流行病学

AIH 在任意年龄、性别和种族群体中均可发病,发病年龄呈双峰型,一个高峰出现在儿童和青少年时期,另一个高峰出现在 40~60 岁的中年,男女比例约为 1:4~1:6 [2] [3]。在世界范围内, AIH 的年发病率和患病率分别为 1.37/10 万人和 17.44/10 万人,亚洲人群年发病率与欧洲人群年发病率(1.37/10 万)和美国人群年发病率(1.00/10 万)相似,但综合患病率(12.99/10 万)低于欧洲人群(19.44/10 万)和美国人群(22.80/10 万) [4]。不同国家 AIH 的患病率有较大差异,西班牙 14 岁以上患者 AIH 的患病率为 11.6/10 万人,新西兰为 24.5/10 万人,在阿拉斯加土著中,患病率达到 35.9/10 万人[5] [6] [7]。不同地理区域 AIH 患病率的差异可能与遗传、环境及医疗体系的差异有关。我国目前尚无确切的 AIH 流行病学数据,但在世界范围内, AIH 的流行趋势总体呈上升水平[2]。

## 3. 病因及发病机制

AIH 由自身免疫耐受不足引起,其确切病因尚不清楚,研究表明[8],遗传和环境因素之间的相互作用在该病的发展中起着至关重要的作用。

### 3.1. 遗传因素

AIH 具有家族聚集性,约 40% 的 AIH 患者有自身免疫家族史,但家庭成员患 AIH 的风险相对较低,研究发现 AIH 患者合并肝外自身免疫性疾病的比例明显增加[9] [10]。AIH 的遗传易感性与人体内的基因有关,迄今为止,在人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)和非 HLA 区域中已经发现了许多 AIH 的易感位点,不同地区、不同种族人群中 HLA 区域内的 DRB1 等位基因不同。在南美洲,易感性与 DRB1\*13 或 DRB1\*03、DRB\*07 或 DRB1\*03 等位基因有关,而在亚洲的研究中,DRB1\*0405 和 DRB1\*0401 被认为增加 AIH 易感性[11] [12]。另一项在拉丁美洲人群中进行的荟萃分析[13]揭示了 DRB1\*1302 和 DQB\* 0301 等位基因为保护因素,而 DQB1\*02、DQB1\*0603、DRB1\*0405、DRB1\*1301 为危险因素。此外,越来越多的非 HLA 基因被报道参与 AIH,如肿瘤坏死因子受体超家族成员 6 (TNFRSF6)、蛋白酪氨酸磷酸酶 N22 (PTPN22)、维生素 D 受体(VDR)等,其确切机制仍有待进一步研究 [14] [15] [16]。

### 3.2. 环境因素

环境诱因具有相对重要性，遗传易感性个体在环境危险因素作用下，会引发先天性和适应性免疫反应，导致对肝细胞的耐受性破坏。四环素和呋喃妥因等药物、低维生素 D 水平和病原体是已知的 AIH 的危险因素[17] [18] [19]。一些药物(如呋喃妥因、米诺环素)可能通过作用抗原刺激自身抗体的产生[17]，诱导类似 AIH 的肝细胞损伤，进一步发展为急性肝功能衰竭或慢性肝硬化。一般通过停药可使药物诱导的 AIH 达到临床缓解，在恢复后应避免接触有害物质。低维生素 D 水平与 AIH 晚期纤维化和严重炎症有关，维生素 D 可能会作为一种潜在的生物标志物用来预测 AIH 对治疗的反应和组织学特征[19]。外源性病原体，如细菌或病毒，可能会触发抗体的产生，激活免疫反应[20]。

## 4. 诊断

AIH 的诊断应基于患者的临床表现、实验室检查、肝脏组织学表现，并排除其他肝病病因，以确保正确诊断。

### 4.1. 临床表现

AIH 临床表型多变，可以表现出多种非特异性临床症状，约 25% 的患者无明显症状，大多因体检发现肝功能异常而被发现。最常见的症状为疲劳、嗜睡、乏力、厌食、恶心、腹痛、瘙痒等，闭经也很常见，斑疹性皮疹和不明原因的发热是罕见的特征，在晚期，临床表现以门脉高压症为主，体检可能无异常，也可观察到肝肿大、脾肿大、腹水、黄疸等慢性肝病的体征[3]。约 20%~30% 的患者表现为急性黄疸型肝炎，表现为急性肝衰竭的患者较少[21]。部分 AIH 患者同时存在其他自身免疫性疾病，最常见的是甲状腺炎、糖尿病、炎症性肠病和类风湿性关节炎[22]。由于发病隐匿，近 30% 的患者在初诊时就已进入肝硬化阶段[23]。

### 4.2. 实验室检查

AIH 导致的肝脏损伤会引起肝脏酶学改变，典型的生化特征是血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)或血胆红素水平升高，其升高范围可从略高于正常值上限到超过这些水平的 50 倍[24]。血清碱性磷酸酶(ALP)和  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)水平多正常或仅轻度升高。研究发现，随着转氨酶的升高，GGT 在 AIH 中也可以恒定升高，并且可以作为 AIH 治疗效果的独立预测因子[25]。这些血清学生化指标的升高并不能在组织学水平上可靠地反映疾病的严重程度，随着病情的波动，尽管有持续活动的组织学证据，这些生化指标也可能自发的恢复正常[26]，因此可能会造成部分 AIH 患者诊断的延迟或病情严重程度被低估。

血清球蛋白普遍升高，特别是  $\gamma$ -球蛋白和 IgG 的升高，是 AIH 的特征性血清免疫学改变之一，通常是正常水平的 1.2 至 3.0 倍[23]。然而，大约 15%~25% 的患者，特别是儿童或老年人以及严重急性患者，在血清学检查中可能具有正常的 IgG [27] [28]。另外，自身抗体阴性的 AIH 患者 IgG 水平较经典 AIH 患者更低[29]，且免疫球蛋白通常在治疗期间可恢复正常，因此，不能仅仅因为 IgG 水平正常就排除 AIH 的诊断。

大多数 AIH 存在一种或多种显著滴度的自身抗体，包括抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗线粒体抗体(AMA)、抗肝肾微粒体抗体-1 型(抗 LKM-1)、抗肝细胞溶质抗原-1 型(抗 LC-1)等，但这些抗体大多缺乏疾病特异性，在慢性病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝等其他疾病中也能被检测到。根据 AIH 的自身抗体谱，可以将 AIH 分为 2 种类型[30]：AIH-1 型，ANA 和/或 SMA 阳性，约占 AIH 病例的 90%，是成人和儿童 AIH 的主要类型；AIH-2 型，抗 LKM-1 和/或抗 LC-1 阳性，儿童多见。自身

抗体的存在是 AIH 的一个常见特征,多种自身抗体阳性,特别是 ANA 和 SMA 联合阳性,诊断特异性为 99%,阳性预测值为 97%,诊断准确性为 74%,强烈有利于 AIH 的诊断[1]。当常规诊断自身抗体缺失时,其他反应阳性可能有助于诊断。例如,核周抗核中性粒细胞抗体(p-ANNA)是 AIH-1 的另一个标记物[31],抗可溶性肝抗原(SLA)抗体阳性是 AIH 的特异性抗体,在 AIH-1 和 AIH-2 中均可出现,并且与临床病程加重、预后变差相关[32]。

### 4.3. 组织学检查

肝脏组织学检查是诊断 AIH 的重要依据,是应用 AIH 评分系统的先决条件,有助于在鉴别诊断中排除其他疾病、评估疾病的严重程度及对治疗的反应,因此,对于所有疑似 AIH 的患者都应该在排除禁忌症后及早进行诊断性肝活检[27]。AIH 的典型组织学表现为界面性肝炎、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[3] [21] [27] [33]。界面性肝炎与门静脉周围纤维化有关,并可能发展为桥接性纤维化,最终导致肝硬化。肝细胞玫瑰花环样改变和淋巴细胞穿入现象并非 AIH 所特有,这些病理变化也可见于急性小叶性肝炎的其他病因[34]。肝组织学检查对于鉴别急性 AIH 以及 AIH 的急性发作也具有重要意义,急性 AIH 可表现为暴发性肝炎,伴广泛肝细胞坏死和明显炎症改变;慢性病程中的急性发作表现为不同程度的纤维化,以再生结节、小叶结构扭曲为特征,随着进一步发展,在塌陷区域可能形成疤痕,进而发展为肝硬化[35]。

### 4.4. 诊断标准

AIH 的诊断标准依据国际自身免疫性肝炎小组制定的诊断积分系统,临床应用较多的是 1999 年修订的传统诊断积分系统[26]及 2008 简化评分系统[33],传统系统包括临床、实验室和组织学参数以及对治疗的反应,虽然较为繁琐,但对于非典型、复杂病例及临床研究征具有临床价值;简化系统仅使用四个参数,包括血清 IgG 水平、自身抗体、组织学和排除病毒性肝炎,在 $\geq 7$ 分的临界水平上,该评分系统的敏感性  $> 80\%$ ,特异性  $> 95\%$  [36] [37] [38],表明它可以较好的应用于 AIH 的诊断。由于 AIH 诊断没有明确的金标准,无法对其敏感性和特异性进行精确的研究,临床医生应将诊断评分作为 AIH 诊断的辅助手段,对于简化评分系统不能确诊的患者,应使用传统评分系统进一步评分避免漏诊。

## 5. 治疗与预后

AIH 治疗的目标是达到完全的生化和组织学缓解,抑制炎症活动,防止肝纤维化的进一步发展和终末事件的发生,最终延长生存期和提高患者的生活质量[30]。生化缓解定义为转氨酶和 IgG 水平降低到正常水平,组织学缓解定义为肝内炎症消失或轻微(Ishak 评分系统 HAI  $< 4$  分或 Scheuer 分级系统  $G \leq 1$ ) [39]。

单独使用糖皮质激素或与硫唑嘌呤(AZA)联合应用是 AIH 的一线标准治疗方案,其中泼尼松是最常用的糖皮质激素。两种方案治疗各种形式的 AIH 疗效相似,但联合治疗一般使用低剂量的泼尼松,可以降低糖皮质激素的相关副作用,因此作为首选方案[40]。单用糖皮质激素一般适用于既往存在严重血细胞减少、巯基嘌呤甲基转移酶缺乏、已知对 AZA 不耐受、妊娠或肿瘤患者。大多数患者对一线治疗方案反应良好,既往研究显示标准治疗方案在 1 年半内诱导 AIH 的缓解率为 65%,三年内缓解率为 80%,但仍有超过 20%的患者对标准治疗方案无应答或不耐受[41]。

对于标准治疗不耐受或未能达到缓解的患者,已经提出了替代疗法。若患者对泼尼松不耐受,在无肝硬化的情况下,布地奈德是一种适当的选择。Michael 等人[42]发现布地奈德联合 AZA 治疗非肝硬化 AIH 患者比泼尼松联合 AZA 治疗更有效地诱导缓解,并且不良反应的发生率显著降低。若患者对 AZA 不耐受,可选用环孢素 A (CyA)、他克莫司(FK506)、吗替麦考酚酯(MMF)、环磷酰胺等作为二线治疗,

其中 MMF 是目前应用最多的替代免疫抑制剂。一项回顾性研究[43]报道了 105 例标准治疗失败而应用 MMF 治疗的患者, 其中 63 例(60%)达到生化缓解, 证实了 MMF 的有效性并指出年龄较大和/或治疗前 IgG 水平较低的患者更容易获益。另一方面, MMF 价格比 AZA 昂贵 6~7 倍, 有白细胞减少、骨髓抑制、胃肠道等副作用, 由于其致畸性, 在妊娠妇女中禁用。

对终末期肝病或急性肝衰竭的 AIH 患者需要肝移植, 相关报道称移植治疗后患者 5 年生存率约为 80%~90%, 10 年生存率约为 75% [44]。尽管总体治疗反应良好, 通过使用免疫抑制预防排斥反应, 但移植治疗后 AIH 仍可能复发。根据所使用的诊断标准、随访时间长短和活检的表现, 复发率从 12%到 46% 不等[6]。

综上, 绝大多数患者对标准治疗反应良好, 对于标准治疗失败的患者建议采用替代治疗, 其中糖皮质激素的给药剂量应个体化, 并根据转氨酶及 IgG 水平随时调整, 对于晚期或急性肝衰竭患者, 肝移植术是合适的选择。但每种治疗方案都有一定的复发率, 因此, 及早诊断及治疗尤为重要, 能够阻止 AIH 的进一步发展, 改善患者预后, 延长生存期。

## 6. 小结

目前 AIH 发病率呈上升趋势, 其确切发病机制仍不清楚, 遗传和环境因素的相互作用在病程中起重要作用。AIH 临床表现无特异性, 对于不明原因的转氨酶及 IgG 水平升高, 应该考虑到 AIH 的可能, 进一步行自身抗体及肝脏组织学检查, 并结合诊断评分标准及对免疫抑制剂的反应, 在排除其他病因后最终做出诊断以减少漏诊、误诊。AIH 患者多需糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗, 肝移植适用于出现急性肝衰竭或慢性终末期肝病的严重患者, 但仍存在药物副反应、治疗无应答、停药后复发等问题, 其管理需个体化及精准化。

## 参考文献

- [1] (2018) Autoimmune Hepatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article Number: 18018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.18>
- [2] Tanaka, A. (2020) Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut and Liver*, **14**, 430-438. <https://doi.org/10.5009/gnl19261>
- [3] Zachou, K., Muratori, P., Koukoulis, G.K., *et al.* (2013) Review Article: Autoimmune Hepatitis—Current Management and Challenges. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **38**, 887-913. <https://doi.org/10.1111/apt.12470>
- [4] Lv, T., Li, M., Zeng, N., *et al.* (2019) Systematic Review and Meta-Analysis on the Incidence and Prevalence of Autoimmune Hepatitis in Asian, European, and American Population. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **34**, 1676-1684. <https://doi.org/10.1111/jgh.14746>
- [5] Primo, J., Merino, C., Fernandez, J., *et al.* (2004) Incidence and Prevalence of Autoimmune Hepatitis in the Area of the Hospital de Sagunto (Spain). *Gastroenterology & Hepatology*, **27**, 239-243. [https://doi.org/10.1016/S0210-5705\(03\)70452-X](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(03)70452-X)
- [6] Ngu, J.H., Bechly, K., Chapman, B.A., *et al.* (2010) Population-Based Epidemiology Study of Autoimmune Hepatitis: A Disease of Older Women? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **25**, 1681-1686. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06384.x>
- [7] Hurlburt, K.J., McMahon, B.J., Deubner, H., *et al.* (2002) Prevalence of Autoimmune Liver Disease in Alaska Natives. *The American Journal of Gastroenterology*, **97**, 2402-2407. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.06019.x>
- [8] Czaja, A.J. (2017) Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **62**, 2277-2292. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4675-y>
- [9] Gronbaek, L., Vilstrup, H., Pedersen, L., *et al.* (2018) Family Occurrence of Autoimmune Hepatitis: A Danish Nationwide Registry-Based Cohort Study. *Journal of Hepatology*, **69**, 873-877. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.035>
- [10] Efe, C., Purnak, T. and Ozaslan, E. (2010) Concurrent Autoimmune Thyroid Diseases in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **44**, 660-661. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181d7b1ac>
- [11] Umemura, T., Katsuyama, Y., Yoshizawa, K., *et al.* (2014) Human Leukocyte Antigen Class II Haplotypes Affect Clinical Characteristics and Progression of Type 1 Autoimmune Hepatitis in Japan. *PLOS ONE*, **9**, e100565.



- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100565>
- [12] Lim, Y.S., Oh, H.B., Choi, S.E., *et al.* (2008) Susceptibility to Type 1 Autoimmune Hepatitis Is Associated with Shared Amino Acid Sequences at Positions 70-74 of the HLA-DRB1 Molecule. *Journal of Hepatology*, **48**, 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.08.019>
- [13] Duarte-Rey, C., Pardo, A.L., Rodríguez-Velosa, Y., *et al.* (2009) HLA Class II Association with Autoimmune Hepatitis in Latin America: A Meta-Analysis. *Autoimmunity Reviews*, **8**, 325-331. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.11.005>
- [14] Hiraide, A., Imazeki, F., Yokosuka, O., *et al.* (2005) Fas Polymorphisms Influence Susceptibility to Autoimmune Hepatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, **100**, 1322-1329. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41053.x>
- [15] Umemura, T., Joshita, S., Yamazaki, T., *et al.* (2016) Genetic Association of PTPN22 Polymorphisms with Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis in Japan. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 29770. <https://doi.org/10.1038/srep29770>
- [16] Fan, L., Tu, X., Zhu, Y., *et al.* (2005) Genetic Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms with Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis in the Chinese. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 249-255. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03532.x>
- [17] Czaja, A.J. (2015) Transitioning from Idiopathic to Explainable Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **60**, 2881-2900. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3708-7>
- [18] Christen, U. and Hintermann, E. (2014) Pathogen Infection as a Possible Cause for Autoimmune Hepatitis. *International Reviews of Immunology*, **33**, 296-313. <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.921162>
- [19] Efe, C., Kav, T., Aydin, C., *et al.* (2014) Low Serum Vitamin D Levels Are Associated with Severe Histological Features and Poor Response to Therapy in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **59**, 3035-3042. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3267-3>
- [20] Albert, L.J. and Inman, R.D. (1999) Molecular Mimicry and Autoimmunity. *The New England Journal of Medicine*, **341**, 2068-2074. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912303412707>
- [21] Manns, M.P., Czaja, A.J., Gorham, J.D., *et al.* (2010) Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, **51**, 2193-2213. <https://doi.org/10.1002/hep.23584>
- [22] Liberal, R., Grant, C.R., Mieli-Vergani, G., *et al.* (2013) Autoimmune Hepatitis: A Comprehensive Review. *Journal of Autoimmunity*, **41**, 126-139. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.11.002>
- [23] Krawitt, E.L. (2006) Autoimmune Hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, **354**, 54-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050408>
- [24] Johnson, P.J. and McFarlane, I.G. (1993) Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*, **18**, 998-1005. <https://doi.org/10.1002/hep.1840180435>
- [25] Zachou, K., Gatselis, N., Papadamou, G., *et al.* (2011) 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. *Journal of Hepatology*, **55**, 636-646. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.032>
- [26] Alvarez, F., Berg, P.A., Bianchi, F.B., *et al.* (1999) International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of Criteria for Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Journal of Hepatology*, **31**, 929-938. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80297-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80297-9)
- [27] Gleeson, D., Heneghan, M.A. and British Society of Gastroenterology (2011) British Society of Gastroenterology (BSG) Guidelines for Management of Autoimmune Hepatitis. *Gut*, **60**, 1611-1629. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.235259>
- [28] Al-Chalabi, T., Boccato, S., Portmann, B.C., *et al.* (2006) Autoimmune Hepatitis (AIH) in the Elderly: A Systematic Retrospective Analysis of a Large Group of Consecutive Patients with Definite AIH Followed at a Tertiary Referral Centre. *Journal of Hepatology*, **45**, 575-583. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.04.007>
- [29] Wang, Q.X., Jiang, W.J., Miao, Q., *et al.* (2013) Clinical and Histological Features of Autoantibody-Negative Autoimmune Hepatitis in Chinese Patients: A Single Center Experience. *Journal of Digestive Diseases*, **14**, 175-180. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12022>
- [30] Wang, G., Tanaka, A., Zhao, H., *et al.* (2021) The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidance: The Diagnosis and Management of Patients with Autoimmune Hepatitis. *Hepatology International*, **15**, 223-257. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10170-1>
- [31] Vergani, D., Alvarez, F., Bianchi, F.B., *et al.* (2004) Liver Autoimmune Serology: A Consensus Statement from the Committee for Autoimmune Serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *Journal of Hepatology*, **41**, 677-683. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.08.002>
- [32] Ma, Y., Okamoto, M., Thomas, M.G., *et al.* (2002) Antibodies to Conformational Epitopes of Soluble Liver Antigen

- Define a Severe Form of Autoimmune Liver Disease. *Hepatology*, **35**, 658-664. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.32092>
- [33] Hennes, E.M., Zeniya, M., Czaja, A.J., *et al.* (2008) Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, **48**, 169-176. <https://doi.org/10.1002/hep.22322>
- [34] Balitzer, D., Shafizadeh, N., Peters, M.G., *et al.* (2017) Autoimmune Hepatitis: Review of Histologic Features Included in the Simplified Criteria Proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group and Proposal for New Histologic Criteria. *Modern Pathology*, **30**, 773-783. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.267>
- [35] Beer, A. and Dienes, H.P. (2021) Autoimmune Hepatitis—Is Histology Conclusive? *Annals of Translational Medicine*, **9**, 733. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5084>
- [36] Czaja, A.J. (2008) Performance Parameters of the Diagnostic Scoring Systems for Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, **48**, 1540-1548. <https://doi.org/10.1002/hep.22513>
- [37] Qiu, D., Wang, Q., Wang, H., *et al.* (2011) Validation of the Simplified Criteria for Diagnosis of Autoimmune Hepatitis in Chinese Patients. *Journal of Hepatology*, **54**, 340-347. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.032>
- [38] Gatselis, N.K., Zachou, K., Papamichalis, P., *et al.* (2010) Comparison of Simplified Score with the Revised Original Score for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis: A New or a Complementary Diagnostic Score? *Digestive and Liver Disease*, **42**, 807-812. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.03.005>
- [39] 马雄, 王绮夏, 肖潇, 等. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49.
- [40] Czaja, A.J. (2016) Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut and Liver*, **10**, 177-203. <https://doi.org/10.5009/gnl15352>
- [41] Czaja, A.J. (2002) Treatment Strategies in Autoimmune Hepatitis. *Clinical Liver Disease*, **6**, 799-824. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(02\)00028-4](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(02)00028-4)
- [42] Manns, M.P., Woynarowski, M., Kreisel, W., *et al.* (2010) Budesonide Induces Remission More Effectively than Prednisone in a Controlled Trial of Patients with Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterology*, **139**, 1198-1206. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.046>
- [43] Nicoll, A.J., Roberts, S.K., Lim, R., *et al.* (2019) Beneficial Response to Mycophenolate Mofetil by Patients with Autoimmune Hepatitis Who Have Failed Standard Therapy, Is Predicted by Older Age and Lower Immunoglobulin G and INR Levels. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **49**, 1314-1322. <https://doi.org/10.1111/apt.15248>
- [44] Futagawa, Y. and Terasaki, P.I. (2004) An Analysis of the OPTN/UNOS Liver Transplant Registry. *Clinical Transplants*, **354**, 315.