

# 常见自身免疫性肝病临床及病理研究进展

丁良玉<sup>1</sup>, 刘贵生<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院消化内一科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年9月15日; 录用日期: 2022年10月2日; 发布日期: 2022年10月12日

## 摘要

自身免疫性肝病(AILD)是一类由自身免疫系统异常引起的慢性肝脏疾病。目前,临床上最常见的AILD是自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC),若不能得到及时有效的治疗,均可发展至肝硬化。AILD的临床表现多无特异性,但其生化指标、自身抗体及组织学特点可帮助进行诊断及鉴别诊断。特别是肝脏的组织病理学在对疾病的认识过程中起到越来越重要的作用。

## 关键词

自身免疫性肝病, 自身免疫性肝炎, 原发性胆汁性胆管炎, 临床特点, 病理学

# Clinical and Pathological Research Progress of Common Autoimmune Liver Diseases

Liangyu Ding<sup>1</sup>, Guisheng Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>First Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 15<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 2<sup>nd</sup>, 2022; published: Oct. 12<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Autoimmune liver diseases (AILD) are chronic liver diseases caused by abnormal autoimmune system. At present, the most prevalent AILD are autoimmune hepatitis (AIH) and primary biliary cholangitis (PBC). If not treated promptly and effectively, it may develop to be cirrhosis. The clinical manifestations of AILD are not specific, but their biochemical indexes, autoantibodies and histological features can help in the diagnosis and differential diagnosis. In particular, liver histopathology plays an increasingly important role in the understanding of disease.

\*通讯作者。

## Keywords

**Autoimmune Liver Disease, Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cholangitis, Clinical Feature, Pathology**

Copyright © 2022 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

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一组由于自身免疫异常所引起的肝胆疾病, 根据受攻击细胞以及免疫应答类型的不同, 主要包括以肝实质细胞受损为主的自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、以肝内胆管上皮细胞受损为主的原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)以及上述任意两种疾病同时存在的重叠综合征(overlap syndromes, OS)。而 AIH 和 PBC 是临床上最常见的两种自身免疫性肝病。与大多数的自身免疫性疾病一样, 自身免疫性肝病的发病机制并未完全阐明, 有较多研究已从遗传易感性、表观遗传学、肠道菌群失调、胸腺功能障碍、分子模拟、表位扩散等方面进行了说明[1]。有学者回顾了近二十年我国有关 AILD 领域的发展历程[2], 从代表该领域基础研究发展水平的国家自然科学基金获批项目和我国学者在国内外学术期刊发表 AILD 相关论文的数量两方面来看, 均呈现逐步上升的趋势。但是, 由于 AILD 的临床表现与其他常见肝病无明显不同, 甚至无症状[3], 仅在体检时发现, 易导致临床工作者出现漏诊甚至误诊, 延误患者病情, 严重者可导致急性肝衰竭, 引起死亡。所以, 本文对近年来有关 AIH 和 PBC 的临床及组织病理学特点作一综述, 以期对疾病的诊断及鉴别诊断提供参考。

## 2. 自身免疫性肝炎(AIH)

### 2.1. 概述

AIH 是一种复杂的免疫介导的慢性肝病, 由对肝细胞特异性自身抗原的耐受性丧失引起[4]。原来被认为多发生于年轻的白人女性, 现在已经涵盖各个种族、所有年龄段的男性与女性[5]。AIH 在欧洲国家的点发病率在 10/10 万~25/10 万人[6]。在日本, 其点患病率从 2004 年的 8.7/10 万人上升至 2016 年的 23.9/10 万人[7]。25%~34%的 AIH 患者可无症状, 而在有症状者中约 85%以易疲劳为主要主诉, 并且可能出现黄疸, 均为非特异性表现[8]。AIH 还可并发其他自身免疫性疾病, 如桥本氏甲状腺炎(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%)、乳糜泻(3.5%)、银屑病(3%)和系统性红斑狼疮(1%~2%)等[9]。AIH 的诊断主要依靠临床表现、组织病理学异常(界面性肝炎、淋巴-浆细胞浸润、玫瑰花环样结构以及穿入现象)、实验室检查(血清丙氨酸氨基转移酶[ALT]和天冬氨酸氨基转移酶[AST]水平升高以及血清 IgG 浓度升高)以及一种或多种自身抗体的存在。

### 2.2. 实验室检查

#### 2.2.1. 生化指标

AIH 的生物化学指标以 ALT 和 AST 升高为主, 而血清碱性磷酸酶(ALP)和  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)水平

正常或仅轻微升高, 说明 AIH 患者受损细胞以肝实质细胞为主。胆红素可在急性发作或病情加重时升高。

### 2.2.2. 血清免疫球蛋白

血清免疫球蛋白 G (IgG)和(或)  $\gamma$ -球蛋白水平升高是 AIH 的特征性免疫学改变, 其中 IgG 水平可反应肝内炎症的活动程度, 通过治疗可降低至正常水平。我国的一项队列研究表明较低的血清 IgG 水平是 AIH 患者生化和组织学缓解的可靠预测因素[10]。

### 2.2.3. 自身抗体及分型

AIH 患者中存在一种或多种滴度不同的自身抗体, 根据抗体的不同可将 AIH 分为: 以抗核抗体 (antinuclear antibodies, ANA)和抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibodies, AMSA)为主的 AIH-1 型, 以抗肝肾微粒体抗体(antibody to liver/kidney microsome, 抗-LKM)和抗 1 型肝细胞溶质抗原抗体(anti-liver cytolol antigen type 1, 抗-LC1)为标志的 AIH-2 型。自身抗体的存在支持 AIH 的诊断, 但不是其诊断的先决条件, 在非 AIH 病因的急性和慢性肝病中, 甚至在健康人群中也可检测出自身抗体。而且, 有 10%~15% 的患者没有已知的自身抗体或在急性发作后的病程中出现[11]。

#### 1) AIH-1 型

AIH-1 型是成人及儿童最常见的类型, 可分别在 80%和 63%的患者中检出 ANA 和/或 ASMA 阳性[12]。ANA 在 AIH 疾病的发展过程中是相对可变的标志物, 其诊断 AIH 的敏感度是 65%, 特异度是 75% [13]。有研究通过对 ANA 的核型进行分析发现, AIH 多以核均质型为主, 而病毒性肝炎多以核颗粒型为主, 这为两种疾病的鉴别诊断提供了一种思路[14]。当 ANA 滴度高于 1:40 时, 其特异性更高, 但特别高的滴度 (例如, >1:640)与更高的特异性是否相关并未确定。ASMA 的抗原靶点是各种细胞骨架成分, 即微丝(肌动蛋白和纽蛋白)、中间丝(波形蛋白和结蛋白)和微管(微管蛋白)。在 AIH-1 型中起作用的是微丝肌动蛋白(F-actin), 而抗 F-actin 抗体的滴度越高其诊断 AIH 的特异性越高, 可看作 AIH-1 型的血清标志性抗体。而更高滴度的 ASMA 被认为与疾病活动的生化和组织学特征呈显著正相关。有研究认为孤立的自身抗体检测对 AIH 的诊断准确性较低, ANA 和 ASMA 的联合具有更高的敏感性(43%)、特异性(99%)以及诊断准确性(74%) [15]。

抗可溶性肝抗原抗体(anti-soluble liver antigen, 抗 SLA)是 AIH-1 型一个不太常见、更新的标志物, 其诊断特异性较高, 它的存在提示 AIH 患者预后不良, 肝死亡风险增加了 3.1 倍[16]。AIH-1 型中还可见其他自身抗体, 如抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)和抗去唾液酸糖蛋白受体抗体(anti-asialoglycoprotein antibodies, anti-ASGPR)。ANCA 主要与血管炎, 尤其是原发性小血管炎关系密切, 可分为细胞质型(c-ANCA)和核周型(p-ANCA)两种类型。后者在 AIH-1 型中的阳性检出率为 50%~90%, 对常规抗体检测阴性的患者可检测 p-ANCA [17]。anti-ASGPR 是 AIH 患者中唯一的器官特异性自身抗体, 对临床怀疑 AIH 和常规 AIH 相关抗体阴性的个体应筛查该抗体。此外, anti-ASGPR 与肝脏组织活动性关系密切, 可作为评价治疗效果的指标。

#### 2) AIH-2 型

AIH-2 型主要见于儿童和年轻人, 在就诊时具有急性或严重病程和晚期组织学病变, 与 AIH-1 型相比, 治疗失败、停药后复发和需要长期治疗更常见[9]。抗 LKM 有三种分型, 包括抗 LKM-1 抗体、抗 LKM-2 抗体、抗 LKM-3 抗体, 其中抗 LKM-1 抗体是 AIH-2 型的血清特异性抗体, 其主要靶抗原是细胞色素 P450D6 (CYP2D6), 敏感性 90%, 在 AIH 中检出率很低。由于 CYP2D6 与 HCV 等病毒抗原序列有同源性, 所以在部分丙型肝炎病毒感染患者中也可检出抗 LKM-1 抗体[18]。抗 LC-1 抗体可以在大约 30%的 AIH-2 型患者中被检测到, 是比抗 LKM-1 抗体特异性更高的抗体, 而且是 10%的 AIH 患者体内可被检测到的唯一血清学标志物[19]。抗 LC-1 抗体与疾病的活动度相关, 可与抗 LKM-1 抗体同时出现,

也可单独出现。

### 2.3. 组织学特点

国际自身免疫性肝炎小组(IAIHG)在 1993 年制定了 AIH 的描述性诊断标准和诊断积分系统, 并于 1999 年进行了修订, 但此系统更适用于科学研究。为了更易于临床应用, 小组于 2008 年发布了简化版的诊断标准, 此标准中肝脏活检已成为必不可少的一项[20]。需要指出的是, 组织学变化是 AIH 特征性的, 但不是其特异性的表现。此外, 肝活检对于肝脏炎症程度的分级和分期以及指导治疗和评估预后起着重要的作用。

界面性肝炎是 AIH 的典型特征。肝细胞与门管区或纤维间隔的交界处称为“界板”, 此区域的肝细胞呈单个或小簇状坏死称为界面性肝炎。炎症细胞由淋巴细胞和成簇的浆细胞组成, 并可由此延申至小叶内引起小叶内肝炎, 但不会引起胆道系统炎症。由于界面性肝炎在 AIH 中多见, 因此常认为界面性肝炎即自身免疫性肝炎。事实上界面性肝炎可见于多种急、慢性肝炎, 如药物性肝损害(drug-induced liver injure, DILI)、病毒性肝炎等[21]。此外, 有大约 33% 的患者门管区几乎没有浆细胞, 所以组织学中未见浆细胞并不能排除 AIH [22]。玫瑰花环样结构是肝细胞受损后, 排列成假腺样的再生肝细胞组成, 除 AIH 外, 可见于 DILI、病毒性肝炎等。假腺样排列也可见于胆汁淤积型肝病, 但这类假腺体中央可见胆栓, 可与 AIH 相鉴别[23]。穿入现象是指在界面炎附近的淋巴细胞进入肝细胞后在其周围形成空晕样结构或者鸟眼状结构, 是 AIH 的另一个特征性表现, 但也可见于 DILI、病毒性肝炎等肝脏炎症疾病。卞兆连等[24]研究发现, 超过一半的 AIH 患者的组织学可见穿入现象, 且发生穿入现象的患者较未发生穿入现象的患者界面性肝炎明显加重, 玫瑰花环样结构的发生率也较高。

## 3. 原发性胆汁性胆管炎(PBC)

### 3.1. 概述

PBC 以前被称为原发性胆汁性肝硬化, 是一种慢性炎症性自身免疫性胆汁淤积型肝病, 其特点是肝内小胆管进行性非化脓性炎症, 形成肝纤维化, 最终导致肝硬化甚至肝癌。PBC 呈全球性分布, 多见于女性, 其与男性之比约为 10:1, 平均年龄为 55 岁[25]。患病率和发病率呈现上升趋势, 亚太地区的总患病率为 118.75 例/百万, 发病率为每年 8.55 例/百万, 均高于曾经的预期[26]。疲劳和瘙痒是 PBC 最常见的临床表现, 且与疾病的活动程度无关。此外, PBC 的肝外表现主要包括干燥综合征、甲状腺疾病(桥本氏甲状腺炎最常见)、系统性硬化症, 少见的有类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和乳糜泻等[27]。根据指南[28] PBC 的诊断需满足以下 3 项中的 2 项: 1) 生化指标中以 ALP 和 GGT 升高为主, 并排除其他原因引起的肝内外胆管梗阻; 2) 抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMA)/AMA-M2 亚型阳性, 或其他抗体阳性, 如核膜型抗核抗体(抗 gp210 抗体)和核点型抗核抗体(抗 sp100 抗体)阳性; 3) 组织学可发现非化脓性破坏性胆管炎和小胆管炎征象。

### 3.2. 实验室检查

#### 3.2.1. 生化指标

PBC 患者多表现为慢性胆汁淤积的生化特征, 即 ALP 可升高至正常值上限的 2 倍甚至更多, 并且这种升高可持续 6 个月或更长时间, 而 GGT 水平可升高至正常值上限的 5 倍或更多[25]。血清转氨酶可轻度升高。胆红素在疾病初期常表现正常, 随着疾病进展可逐渐升高。

#### 3.2.2. 血清免疫球蛋白

血清免疫球蛋白 M (IgM)在 PBC 患者中的水平明显升高, 这一点可帮助与 AIH 患者进行鉴别。

### 3.2.3. 自身抗体

目前临床上可检测出 9 种亚型的 AMA 抗体, 其中 M2、M4、M8 和 M9 亚型可能与 PBC 有关[29]。而 M2 亚型被认为是最具特异性的抗体, 其诊断的敏感度和特异度可高达 90~95% [30]。有大约 50% 的 PBC 患者 ANA 是阳性的, 这可以作为 AMA 阴性时诊断 PBC 的重要抗体[30]。而抗核抗体中, 抗 gp210 抗体和抗 sp100 抗体有助于对 AMA 阴性患者的诊断。有学者认为抗 gp210 抗体的检测可能与熊去氧胆酸治疗患者的疾病进展有关[31], 这一说法至今有待证实。若 AMA、抗 sp100 抗体和抗 gp210 抗体三者联合筛查 PBC, 其诊断特异性为 94.7%, 敏感性为 83.8%, 被认为适合作为一线筛查标准[32]。

### 3.3. 组织学特点

根据 PBC 的诊断标准可以看出肝脏活检并不是必须的。但是对于可疑 AMA 阴性和 AIH-PBC 重叠综合征的患者需进行组织学检查。而且某一项大规模回顾性研究[33]证明组织病理学阶段是患者生存的独立预后标志。此外, 在评估 PBC 患者的药物治疗应答方面, 肝组织病理学比血清生化学更准确反映疾病变化。

PBC 的组织学特征性病变是慢性非化脓性破坏性胆管炎, 即肝内小胆管上皮细胞出现肿胀、空泡或嗜酸性细胞质和固缩核, 多不影响肝外胆管和大胆管[25]。周围浸润的炎症细胞主要为 CD4+ 和 CD8+ T 淋巴细胞, 以及数量不等的浆细胞等, 这些细胞会破坏胆管及胆管基底膜。此外, 炎症细胞浸润形成的上皮样非干酪样肉芽肿是 PBC 的典型表现[34]。随着疾病的进展, 胆管逐渐消失, 数量减少, 门静脉及门静脉周围的胶原蛋白沉积, 最终导致桥接纤维化和肝硬化的发生。

传统的 PBC 分期系统主要是 Scheuer 系统[35]或 Ludwig 系统[36]。在 Scheuer 的分期中, 慢性非化脓性胆管炎、导管增生、瘢痕形成以及结节性肝硬化分别是 I、II、III、IV 期的代表性表现。然而, 这些阶段中有相当一部分存在重叠, 在 IV 期中也可见 I、II 期表现。Ludwig 分期系统中, 强调 III 期出现的桥接坏死或桥接纤维化是 PBC 晚期的主要原因, 这是继修订版 Scheuer 系统的一个重要发现[37]。2010 年, Nakanuma 提出了一种新的分期系统[38], 根据纤维化、胆管缺失及紫罗兰素阳性颗粒沉积的评分来分期, 同时引入胆管炎活动(cholangitis activity, CA)和肝炎活动(hepatitis activity, HA)来分级。与之前的系统相比, 新的系统能更好地评价病情及预后。

## 4. 结语

AILD 的发病率和患病率逐年升高, 但由于缺乏特异性的表现, 仍有一部分患者发展至肝硬化才被最终诊断, 使患者预后变差。随着各种检测方法的不断发展, 特别是对自身抗体和肝脏组织学的不断认识, 使 AILD 的早期诊断变得快速和准确, 患者能够尽早进行规范正确的治疗, 提高患者的生活质量, 改善患者预后。

## 参考文献

- [1] Czaja, A.J. (2019) Examining Pathogenic Concepts of Autoimmune Hepatitis for Cues to Future Investigations and Interventions. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 6579-6606. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i45.6579>
- [2] 闫惠平, 刘燕敏, 张海萍. 近二十年我国自身免疫性肝病领域发展历程的回顾与展望[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(4): 737-742.
- [3] 王聪, 吴雄健, 黄才斌. 自身免疫性肝病的发病机制及诊疗进展[J]. *中外医疗*, 2021, 40(30): 194-198.
- [4] Capra, A.P., Chiara, E. and Briuglia, S. (2021) Autoimmune Hepatitis in Genetic Syndromes: A Literature Review. *World Journal of Hepatology*, **13**, 1328-1340. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i10.1328>
- [5] 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>

- [6] 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(1): 1-8.
- [7] Tanaka, A., Mori, M., Matsumoto, K., *et al.* (2019) Increase Trend in the Prevalence and Male-to-Female Ratio of Primary Biliary Cholangitis, Autoimmune Hepatitis, and Primary Sclerosing Cholangitis in Japan. *Hepatology Research*, **49**, 881-889. <https://doi.org/10.1111/hepr.13342>
- [8] Mack, C.L., Adams, D., Assis, D.N., *et al.* (2020) Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **72**, 671-722. <https://doi.org/10.1002/hep.31065>
- [9] 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>
- [10] Li, Y., Yan, L., Wang, R., *et al.* (2022) Serum Immunoglobulin G Levels Predict Biochemical and Histological Remission of Autoimmune Hepatitis Type 1: A Single-Center Experience and Literature Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **62**, 292-300. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08833-w>
- [11] Sebode, M., Weiler-Normann, C., Liwinski, T., *et al.* (2018) Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 609. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00609>
- [12] Sucher, E., Sucher, R., Gradistanac, T., *et al.* (2019) Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 9437043. <https://doi.org/10.1155/2019/9437043>
- [13] Liwinski, T. and Schramm, C. (2017) Autoimmune Hepatitis-Update on Clinical Management in 2017. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **41**, 617-625. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.07.002>
- [14] 王玲, 朱文静. 自身抗体检测对自身免疫性肝炎的临床诊断价值[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(9): 123-126.
- [15] Czaja, A.J. (2011) Performance Parameters of the Conventional Serological Markers for Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **56**, 545-554. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1501-1>
- [16] Toh, B.H. (2017) Diagnostic Autoantibodies for Autoimmune Liver Diseases. *Clinical & Translational Immunology*, **6**, e139. <https://doi.org/10.1038/cti.2017.14>
- [17] 何亚男, 郑长清. 血清自身抗体检测对自身免疫性肝病的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(1): 104-107.
- [18] 韩莹, 闫惠平, 廖慧钰, 等. 抗肝肾微粒体抗体在肝病患者中的临床意义评价[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(11): 852-857.
- [19] Martini, E., Abuaf, N., Cavalli, F., *et al.* (1988) Antibody to Liver Cytosol (Anti-LC1) in Patients with Autoimmune Chronic Active Hepatitis Type 2. *Hepatology*, **8**, 1662-1666. <https://doi.org/10.1002/hep.1840080632>
- [20] 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>
- [21] Washington, M.K. (2007) Autoimmune Liver Disease: Overlap and Outliers. *Modern Pathology*, **20**, S15-S30. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800684>
- [22] Gleeson, D. and Heneghan, M.A. (2011) British Society of Gastroenterology (BSG) Guidelines for Management of Autoimmune Hepatitis. *Gut*, **60**, 1611-1629. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.235259>
- [23] 苗琪, 陈晓宇. 自身免疫性肝炎的肝组织病理学诊断[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 728-730.
- [24] 卞兆连, 秦刚, 陈琳, 等. 穿入现象在自身免疫性肝炎中的临床意义[J]. 肝脏, 2016, 21(9): 729-732.
- [25] Sarcognato, S., Sacchi, D., Grillo, F., *et al.* (2021) Autoimmune Biliary Diseases: Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Pathologica*, **113**, 170-184. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-245>
- [26] Zeng, N., Duan, W., Chen, S., *et al.* (2019) Epidemiology and Clinical Course of Primary Biliary Cholangitis in the Asia-Pacific Region: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology International*, **13**, 788-799. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09984-x>
- [27] Chalifoux, S.L., Konyn, P.G., Choi, G., *et al.* (2017) Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. *Gut and Liver*, **11**, 771-780. <https://doi.org/10.5009/gnl16365>
- [28] 中华医学会肝病学会分会. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(3): 264-275.
- [29] Joshi, S., Cauch-Dudek, K., Heathcote, E.J., *et al.* (2002) Antimitochondrial Antibody Profiles: Are They Valid Prognostic Indicators in Primary Biliary Cirrhosis? *American Journal of Gastroenterology*, **97**, 999-1002. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05620.x>
- [30] Granito, A., Muratori, P., Quarneti, C., *et al.* (2012) Antinuclear Antibodies as Ancillary Markers in Primary Biliary Cirrhosis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **12**, 65-74. <https://doi.org/10.1586/erm.11.82>

- 
- [31] Nakamura, M., Kondo, H., Mori, T., *et al.* (2007) Anti-gp210 and Anti-Centromere Antibodies Are Different Risk Factors for the Progression of Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, **45**, 118-127. <https://doi.org/10.1002/hep.21472>
- [32] Liu, H., Norman, G.L., Shums, Z., *et al.* (2010) PBC Screen: An IgG/IgA Dual Isotype ELISA Detecting Multiple Mitochondrial and Nuclear Autoantibodies Specific for Primary Biliary Cirrhosis. *Journal of Autoimmunity*, **35**, 436-442. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.09.005>
- [33] Murillo Perez, C.F., Hirschfeld, G.M., Corpechot, C., *et al.* (2019) Fibrosis Stage Is an Independent Predictor of Outcome in Primary Biliary Cholangitis despite Biochemical Treatment Response. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **50**, 1127-1136. <https://doi.org/10.1111/apt.15533>
- [34] Tanaka, A. (2021) Current Understanding of Primary Biliary Cholangitis. *Clinical and Molecular Hepatology*, **27**, 1-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0028>
- [35] Scheuer, P. (1967) Primary Biliary Cirrhosis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **60**, 1257-1260. <https://doi.org/10.1177/003591576706001205>
- [36] Ludwig, J., Dickson, E.R. and McDonald, G.S. (1978) Staging of Chronic Nonsuppurative Destructive Cholangitis (Syndrome of Primary Biliary Cirrhosis). *Virchows Archiv A, Pathological Anatomy and Histology*, **379**, 103-112. <https://doi.org/10.1007/BF00432479>
- [37] 宋欣航, 于涓翰, 程肇平, 等. 原发性胆汁性胆管炎的病理学分期系统[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(3): 653-655.
- [38] Nakanuma, Y., Zen, Y., Harada, K., *et al.* (2010) Application of a New Histological Staging and Grading System for Primary Biliary Cirrhosis to Liver Biopsy Specimens: Interobserver Agreement. *Pathology International*, **60**, 167-174. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x>