

自身免疫性肝炎的研究进展

张亚玲, 王志毅

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2022年3月20日; 录用日期: 2022年4月14日; 发布日期: 2022年4月22日

摘要

自身免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis, AIH)是一种病因不明、由免疫介导的、累及肝实质的慢性进行性肝脏炎症性疾病, 以球蛋白血症、自身抗体阳性及组织学上有界面肝炎为主要特征。女性好发, 女性与男性比例为4:1。近年来, 全球自身免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis, AIH)的发病率及患病率均呈上升趋势。而在早期, 自身免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis, AIH)没有明显临床症状, 某些严重病例可快速进展为肝硬化和肝衰竭。随着人们对该病的重视以及检验技术的提高, 关于自身免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis, AIH)的研究也取得了一定的进展。本文就AIH (Autoimmune hepatitis)的流行病学、病因、发病机制及血清学标志物几个方面进行综述, 以期对临床医师有所帮助。

关键词

自身免疫性肝炎, 流行病学, 病因, 发病机制, 血清标志物, 综述

Research Progress of Autoimmune Hepatitis

Yaling Zhang, Zhiyi Wang

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 20th, 2022; accepted: Apr. 14th, 2022; published: Apr. 22nd, 2022

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic progressive liver inflammatory disease with unknown etiology, immune-mediated and liver parenchyma involved. It is characterized by hyperglobulinemia, positive autoantibodies and histological interface hepatitis. AIH has a higher morbidity in female, with a sex ratio (female/male) of 4.0. In recent years, the global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis are on the rise. In the early stage, AIH has no obvious clinical symptoms, and some severe cases could rapidly progress to liver cirrhosis and liver failure. With people's attention to the disease and the improvement of detection technology, the research on AIH has also made some progress. This article reviews the epidemiology, etiology, pathogenesis and serological

markers of AIH in order to help clinicians.

Keywords

Autoimmune Hepatitis, Epidemiology, Etiology, Pathogenesis, Serological Markers, Summary

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

自身免疫性肝炎通常被认为是遗传易感个体在某些因素的诱发下导致自身免疫反应的细胞攻击肝细胞, 使患者出现不同程度的转氨酶和免疫球蛋白水平升高、血清自身抗体阳性、肝组织中出现典型的界面炎症伴淋巴-浆细胞浸润、“玫瑰花环”样结构及穿入现象[1]。AIH 可以发生在所有种族中, 其临床表现因种族和性别各异, 在全世界的发病率也各有不同[2]。由于 AIH 缺乏高度特异的诊断标志物, 其诊断仍存在一定难度。明确 AIH 的病因及发病机制, 为 AIH 的诊治提供更多方向。故本文对 AIH 的流行病学、病因、发病机制及血清学标志物进行综述。

2. 流行病学

自身免疫性肝炎是一种慢性、进行性自身免疫性肝病, 在全球各地区、各种族中均有发生[3] [4]。和大多数免疫性疾病类似, AIH 在女性患者中好发, 男女比例在 1:4~1:6, 主要影响中年妇女, 在青少年及儿童中也有发生; 在韩国和日本的 AIH 成年患者中, 70%~90%为女性患者, 发病高峰年龄为 60~80 岁[5] [6]; 根据在欧洲的研究, 发病的平均年龄则在 47.7 到 50 岁之间[7] [8]; 而在大部分北美的研究中, 发病平均年龄在 45~47 岁之间[9], 拉丁美洲则在 40 岁左右[10]。目前关于 AIH 的流行病学研究较少, 一些研究认为其在欧美的发病率较高, 这可能与医学检验技术先进程度有关。随着亚洲地区经济、检验技术发展, 其患病率也逐渐升高; 近年, 一项囊括了亚洲、欧洲、美洲的 AIH 的流行病学的荟萃分析[11]发现, 全球的 AIH 总发病率和总患病率分别为 1.37/10 万人和 17.44/10 万人。亚洲、欧洲和美洲人群总发病率分别为 1.31/10 万人、1.37/10 万人和 1.0/10 万人, 总患病率分别为 12.99/10 万人、19.44/10 万人、22.80/10 万人。其中女性的发病率和患病率均高于男性, 老年人高于青年人。一项美国的研究美国 AIH 的患病率大约在 31.2/10 万人, 与欧洲报道的患病率相当, 女性患病率高于男性[12]。一项新西兰的研究表明 AIH 的总发病率在 1.93/10 万人, 2014~2016 年期间的发病率 2.39/10 万人明显高于 2008~2010 年期间 1.37/10 万人每年[13]; 同样, 在日本及瑞典分别进行的两次流行病学研究结果显示 2003 年和 2009 年瑞典的患病率分别为 10.7/10 万人和 17.3/10 万人, 2004 年和 2016 年日本 AIH 的发病率分别为 8.7/10 万人和 23.9/10 万人; 不论是对欧洲、美洲还是亚洲患者, 男性或女性患者来说, 自身免疫性肝炎不管是发病率还是患病率均呈上升趋势, 女性患者所占比例较大。国内目前暂无大型多中心的流行病学研究调查, 一些地区性研究证实发病率逐年升高[14]。

3. 病因、诱因及发病机制

AIH 被认为是一种由自身免疫介导的肝脏炎性改变, 由于自身免疫耐受被破坏所致, 关于 AIH 的病因及发病机制尚不明确。目前普遍认为其发病与环境因素及遗传相关, 基因-环境相互作用在自身免疫

性疾病中的作用也被提及[5]。

3.1. 病毒

分子模拟假说认为病毒感染是 AIH 发病的机制。继发于 HAV 感染后的 AIH 首先被报道[15]; HCV 感染也被认为与 AIH 的发病相关, 在巴西一项研究[16]中曾报道过 1759 例慢性丙型肝炎患者的肝组织活检中发现 92 例患者有 AIH 特征性的界面性肝炎; 同样, 对于慢性丙型肝炎合并 AIH 的患者, 运用直接抗病毒药物治疗有效也曾被报道过[17]; HEV 急性感染可能诱发出 AIH 的典型特征, 比如自身抗体阳性或者典型的组织病理学证据, 且可能持续存在[18]; 巨细胞病毒和单纯疱疹病毒在内的几种病毒感染也被认为是引起 AIH 的原因。以上都是基于自身抗原与病毒蛋白具有相同的氨基酸序列, 从而引起自身免疫反应。

3.2. 酒精、饮食和维生素 D 水平

新西兰的一项研究[19]表明饮酒降低了自身免疫性肝炎发病的风险; 素食与抗生素使用与 AIH 的发生则呈正相关性; 维生素 D [20]参与多种免疫相关性疾病, 其通过与脂多糖的协同作用使单核和巨噬细胞产生的细胞因子增加而上调 MAPK 通路, 同时刺激 IFN γ 分泌活性氧发挥免疫调节作用[21], 低维生素 D 水平与 AIH 的界面性肝炎正相关。

3.3. 药物

在 AIH 中有一个重要类型, 即药物诱导的自身免疫性肝炎即 DIAIH, 目前研究[22]证实双氯芬酸、 α -甲基多巴、吠喃妥因、米诺环素、他汀类药物等均可导致 DIAIH; 同样一些复方制剂导致的 AIH 也有报道。药物暴露及药物致敏可能与遗传易感性相关。

3.4. 肠道微生物

肠道微生物群在肝病发病机制中非常重要, 肠道与肝脏通过门静脉、胆道和全身血液循环, 相互联系、相互影响, 称为“肠-肝轴”[23]。携带肠道抗原物质的血液回流经过肝脏汇管区的小叶间静脉、AIH 的典型组织学表现即汇管区与肝实质交界处的炎症, 也进一步证实“肠-肝轴”在 AIH 发病中的作用[24]。另外也有研究表明肠屏障完整性的破坏是 AIH 发病的早期表现[25], 肠屏障被破坏导致细菌及其产物进入肝脏, 刺激 TLR 引起免疫系统的异常激活打破肝脏环境稳态, 从而触发相关通路导致 AIH 的发生。在生理状态下, 肠道屏障限制肠道菌群异位至其他器官, 而病理状态下肠道细菌异位, 例如[26]肺炎克雷伯杆菌可破坏肠上皮, 促使其他细菌一同穿过肠屏障, 进而引起 TH17 细胞介导的肝脏炎症反应, 成熟的 Th17 细胞主要分泌 IL-17, IL-21, IL-22, IL-6 等细胞因子, 其中 IL-17 可以诱导许多炎症因子的产生, 导致组织中炎症浸润及损伤[27]。

3.5. 免疫细胞及其调控因素

有研究[28]表明调节性 T 细胞(Tregs)的数量和功能缺陷可能导致自身免疫性肝损害的发生。Treg 的缺陷导致过多的 CD4 和 CD8 细胞免疫反应参与自身免疫攻击, 在 AIH 的发生中扮演一个重要角色。在另一项研究[29]发现, 免疫特异性器官(如肝脏)的自身免疫发病机制, 似乎既需要胸腺自身反应性 T 细胞缺失不足, 又需要自身抗原特异性 treg 不稳定所致的外周调节不良。另有研究表明[30], miRNA 对细胞生物过程起重要的调控作用, 其可调节数百个蛋白质编码基因, 其中 miR-155 在淋巴细胞中高表达, 其通过调控 Treg 和 Th17 分化, 参与多种自身免疫性疾病的发生发展过程; 另有研究[31]发现在 AIH 患者的肝组织中 miR-155 高表达, 在肝损害中有多效作用。另一项研究中提出[32], MDSC (骨髓来源抑制性

细胞)与 AIH 密切相关, HSC(肝星状细胞)可使 MDSC 扩增并分布于各原发和继发淋巴器官, 协调先天免疫和适应性免疫发挥其免疫调节能力诱导免疫耐受。同样有越来越多的证据表明, Breg 细胞具有与 Treg 相似的免疫调节功能, 在 AIH 的发病机制中起作用[33], AIH 发病过程中 IL-10 分泌减少与 Breg 数量及功能障碍有关[34]。而 IL-12 是炎症状态下肝内 Treg 功能障碍的重要调节因子[35]。

3.6. 遗传因素

AIH 与遗传因素密切相关, 其遗传危险因素包括人类白细胞抗原 HLA 和非 HLA 基因[36]。欧洲人 AIH 的全基因组关联分析显示其与 HLA 的单核苷酸变异有最强的关联性, 欧洲人群中, 认为 DRB1*03:01 和 DRB1*04:01 基因风险高[37], 对于拉丁美洲人群来说则是 DRB1*04:04、DRB1*04:05 和 DRB1*13:01 [38]; 而在日本则认为 DRB1*04:01 和 DRB1*04:05 基因风险较高[39]。这些研究对于 AIH 的病因及发病机制提供了更多的方向, 同样也为未来 AIH 的治疗提供了更多可行方法。

4. 血清标志物

自身免疫性肝炎目前尚无单一的、特异的血清学指标。不论是 AIH 相关指南还是共识中均指出, 在自身免疫性肝炎诊断中自身抗体、免疫球蛋白是重要指标[40], 其中自身抗体依据 AIH 的不同型包括与 AIH1 型相关的抗核抗体 ANA、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(抗-SLA)和抗中性粒细胞抗体(ANCA)以及与 AIH2 型相关的肝肾微粒体抗体(抗-KLM)和抗肝细胞溶质抗原抗体-1 (抗-LC1) [24]。其中 ANA 是最常检出的抗体, 却不具有特异性[1], 其在药物诱导性肝损害、PBC、PSC、病毒性肝炎、酒精性脂肪性肝病以及非酒精性脂肪性肝病均有出现, 同样 ASMA 也可以在丙肝、酒精性脂肪性肝病中检出。而若同时出现 ANA 及 ASMA, 则能增加 AIH 的准确性[24]。抗-SLA 作为目前国内外公认的对 AIH 具有诊断特异性的抗体, 具有低检出率、高特异性, 该抗体在青少年中无检出; 同样抗-KLM 及抗-LC1 也具有较高的诊断特异性, 而他们在丙肝、乙肝及药物性肝损害中均有出现[41]; ANCA 尤其是 pANCA 在 AIH 诊断也具有一定提示作用, 当标准自身抗体阴性又高度怀疑 AIH 时, pANCA 阳性具有一定诊断意义[42]; 我国一项回顾性研究指出, AIH 患者血清 SAA 和 ADA 水平显著升高, 在排除了常见病因肝损害患者后, 检测 SAA 和 ADA, 若二者水平显著升高, 可能提示 AIH 的存在[43]; 同样在我国一项回顾性研究发现, 检测血清中 RDW 有助于鉴别自身免疫性肝炎与其他类型肝炎[44]; 在另一项研究中 AIH 患者血清中 IL-33 表达水平显著升高, IL-33 可作为诊断 AIH 的一种血清学指标物[45]。随着基因测序技术的出现, 有研究发现 SH2B3 基因中 rs3184504 的错义突变与 AIH 有关, 其中 TT 型基因型可能与 AIH 发生有关, 临床上可通过检测 SH2B3 基因型, 对 AIH 作出初步诊断[46]。

5. 小结与展望

随着 AIH 的发病率及患病率的上升, 有越来越多的课题小组进行了关于其流行病学、病因、发病机制及血清标志物的研究。而目前国内关于其流行病学的研究较少, 国外关于其流行病学的研究跟国内的情况是否符合不得而知, 同样其影响因素众多, 病毒感染、药物、抗生素使用、饮食习惯、肠道微环境等均参与 AIH 的发病, AIH 与遗传基因关系紧密, 更多的机制需要更大量的研究和数据来证实, 同样, 发现血清中更多的标志物也将为其诊断带来巨大获益。而上述的进展均需更多的数据和研究来证实, 欧美或者非洲的研究成果是否适用于我国人群不得而知, 而我们关于 AIH 的研究较少, 更应该重视起来。

参考文献

- [1] Mieli-Vergani, G., Vergani, D., Czaja, A.J., Manns, M.P., Krawitt, E.L., Vierling, J.M., Lohse, A.W. and Montano-Loza, A.J. (2018) Autoimmune Hepatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, Article No. 18017.

- <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.17>
- [2] Tanaka, A. (2020) Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut and Liver*, **14**, 430-438. <https://doi.org/10.5009/gnl19261>
- [3] Grønbaek, L., Vilstrup, H. and Jepsen, P. (2014) Autoimmune Hepatitis in Denmark: Incidence, Prevalence, Prognosis, and Causes of Death. A Nationwide Registry-Based Cohort Study. *Journal of Hepatology*, **60**, 612-617. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.020>
- [4] 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>
- [5] 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>
- [6] Yoshizawa, K., Joshita, S., Matsumoto, A., Umemura, T., Tanaka, E., Morita, S., Maejima, T. and Ota, M. (2016) Incidence and Prevalence of Autoimmune Hepatitis in the Ueda Area, Japan. *Hepatology Research*, **46**, 878-883. <https://doi.org/10.1111/hepr.12639>
- [7] Al-Chalabi, T., Boccato, S., Portmann, B.C., McFarlane, I.G. and Heneghan, M.A. (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>
- [8] Sokollik, C., McLin, V.A., Vergani, D., Terziroli Beretta-Piccoli, B. and Mieli-Vergani, G. (2018) Juvenile Autoimmune Hepatitis: A Comprehensive Review. *Journal of Autoimmunity*, **95**, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.007>
- [9] Seela, S., Sheela, H. and Boyer, J.L. (2005) Autoimmune Hepatitis Type 1: Safety and Efficacy of Prolonged Medical Therapy. *Liver International*, **25**, 734-739. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01141.x>
- [10] Pando, M., Larriba, J., Fernandez, G.C., Fainboim, H., Ciocca, M., Ramonet, M., Badia, I., Daruich, J., Findor, J., Tanno, H., Cañero-Velasco, C. and Fainboim, L. (1999) Pediatric and Adult forms of Type I Autoimmune Hepatitis in Argentina: Evidence for Differential Genetic Predisposition. *Hepatology*, **30**, 1374-1380. <https://doi.org/10.1002/hep.510300611>
- [11] Lv, T., Li, M., Zeng, N., Zhang, J., Li, S., Chen, S., Zhang, C., Shan, S., Duan, W., Wang, Q., Wu, S., You, H., Ou, X., Ma, H., Zhang, D., Kong, Y. and Jia, J. (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>
- [12] Tunio, N.A., Mansoor, E., Sheriff, M.Z., Cooper, G.S., Sclair, S.N. and Cohen, S.M. (2020) Epidemiology of Autoimmune Hepatitis (AIH) in the United States between 2014 and 2019: A Population-Based National Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **55**, 903-910. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001449>
- [13] Lamba, M., Ngu, J.H. and Stedman, C.A.M. (2021) Trends in Incidence of Autoimmune Liver Diseases and Increasing Incidence of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 573-579.E1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.061>
- [14] 张彤. 220例自身免疫性肝病临床分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [15] Vento, S., Garofano, T., Di Perri, G., Dolci, L., Concia, E. and Bassetti, D. (1991) Identification of Hepatitis A Virus as a Trigger for Autoimmune Chronic Hepatitis Type 1 in Susceptible Individuals. *Lancet*, **337**, 1183-1187. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92858-Y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92858-Y)
- [16] Badiani, R.G., Becker, V., Perez, R.M., Matos, C.A., Lemos, L.B., Lanzoni, V.P., Andrade, L.E., Dellavance, A., Silva, A.E. and Ferraz, M.L. (2010) Is Autoimmune Hepatitis a Frequent Finding among HCV Patients with Intense Interface Hepatitis? *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 3704-3708. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i29.3704>
- [17] Cacciato, V., Casagrande, E., Bodini, G., Furnari, M., Marabotto, E., Grillo, F. and Giannini, E.G. (2020) Eradication of Hepatitis C Virus Infection Disclosing a Previously Hidden, Underlying Autoimmune Hepatitis: Autoimmune Hepatitis and HCV. *Annals of Hepatology*, **19**, 222-225. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.11.006>
- [18] Elfert, K.A., Qasim, H.M., Faisal, M.M., Elghazali, A., Siddiqui, M.Y.A., Petkar, M. and Sadik, N. (2021) Hepatitis E Viral Association with Autoimmune Hepatitis: A Viral Trigger or Cross-Reactivity. *Case Reports in Gastroenterology*, **15**, 115-122.
- [19] Thiele, G.M., Duryee, M.J., Willis, M.S., Tuma, D.J., Radio, S.J., Hunter, C.D., Schaffert, C.S. and Klassen, L.W. (2010) Autoimmune Hepatitis Induced by Syngeneic Liver Cytosolic Proteins Biotransformed by Alcohol Metabolites. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **34**, 2126-2136. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01309.x>
- [20] Colotta, F., Jansson, B. and Bonelli, F. (2017) Modulation of Inflammatory and Immune Responses by Vitamin D. *Journal of Autoimmunity*, **85**, 78-97. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.007>
- [21] Luong, K.V. and Nguyen, L.T. (2013) The Role of Vitamin D in Autoimmune Hepatitis. *Journal of Clinical Medicine Research*, **5**, 407-415. <https://doi.org/10.4021/jocmr1505w>

- [22] deLemos, A.S., Foureau, D.M., Jacobs, C., Ahrens, W., Russo, M.W. and Bonkovsky, H.L. (2014) Drug-Induced Liver Injury with Autoimmune Features. *Seminars in Liver Disease*, **34**, 194-204. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375959>
- [23] Henao-Mejia, J., Elinav, E., Thaiss, C.A., Licona-Limon, P. and Flavell, R.A. (2013) Role of the Intestinal Microbiome in Liver Disease. *Journal of Autoimmunity*, **46**, 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.07.001>
- [24] Mack, C.L., Adams, D., Assis, D.N., Kerkar, N., Manns, M.P., Mayo, M.J., Vierling, J.M., Alsawas, M., Murad, M.H. and Czaja, A.J. (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>
- [25] Zhang, H., Liu, M., Zhong, W., Zheng, Y., Li, Y., Guo, L., Zhang, Y., Ran, Y., Zhao, J., Zhou, L. and Wang, B. (2021) Leaky Gut Driven by Dysbiosis Augments Activation and Accumulation of Liver Macrophages via RIP3 Signaling Pathway in Autoimmune Hepatitis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 624360. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.624360>
- [26] Nakamoto, N., Sasaki, N., Aoki, R., Miyamoto, K., Suda, W., Teratani, T., Suzuki, T., Koda, Y., Chu, P.S., Taniki, N., Yamaguchi, A., Kanamori, M., Kamada, N., Hattori, M., Ashida, H., Sakamoto, M., Atarashi, K., Narushima, S., Yoshimura, A., Honda, K., Sato, T. and Kanai, T. (2019) Gut Pathobionts Underlie Intestinal Barrier Dysfunction and Liver T Helper 17 Cell Immune Response in Primary Sclerosing Cholangitis. *Nature Microbiology*, **4**, 492-503. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0333-1>
- [27] 王维钊, 向晓星. Treg/Th17、Th1/Th2 平衡在自身免疫性肝炎中的免疫学机制及诊疗新靶点[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8): 1874-1877.
- [28] Webb, G.J., Hirschfield, G.M., Krawitt, E.L. and Gershwin, M.E. (2018) Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **13**, 247-292. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043534>
- [29] Preti, M., Schlott, L., Lübbering, D., Krzikalla, D., Müller, A.L., Schuran, F.A., Poch, T., Schakat, M., Weidemann, S., Lohse, A.W., Weiler-Normann, C., Sebode, M., Schwinge, D., Schramm, C., Carambia, A. and Herkel, J. (2021) Failure of Thymic Deletion and Instability of Autoreactive Tregs Drive Autoimmunity in Immune-Privileged Liver. *JCI Insight*, **6**, e141462.
- [30] Musaddaq, G., Shahzad, N., Ashraf, M.A. and Arshad, M.I. (2019) Circulating Liver-Specific MicroRNAs as Noninvasive Diagnostic Biomarkers of Hepatic Diseases in Human. *Biomarkers*, **24**, 103-109. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1528631>
- [31] Blaya, D., Aguilar-Bravo, B., Hao, F., Casacuberta-Serra, S., Coll, M., Perea, L., Vallverdú, J., Graupera, I., Pose, E., Llovet, L., Barquiner, J., Cubero, F.J., Caballería, J., Ginès, P. and Sancho-Bru, P. (2018) Expression of MicroRNA-155 in Inflammatory Cells Modulates Liver Injury. *Hepatology*, **68**, 691-706. <https://doi.org/10.1002/hep.29833>
- [32] 徐丽君, 安秀琴, 李悦, 刘近春. 骨髓来源抑制性细胞在肝脏疾病中的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(12): 2851-2855.
- [33] Béland, K., Marceau, G., Labardy, A., Bourbonnais, S. and Alvarez, F. (2015) Depletion of B cells Induces Remission of Autoimmune Hepatitis in Mice through Reduced Antigen Presentation and Help to T Cells. *Hepatology*, **62**, 1511-1523. <https://doi.org/10.1002/hep.27991>
- [34] 田佳骏. 自身免疫性肝炎 B 细胞亚群特点研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [35] Schwinge, D., von Haxthausen, F., Quaas, A., Carambia, A., Otto, B., Glaser, F., Höh, B., Thiele, N., Schoknecht, T., Huber, S., Steffens, N., Lohse, A.W., Herkel, J. and Schramm, C. (2017) Dysfunction of Hepatic Regulatory T Cells in Experimental Sclerosing Cholangitis Is Related to IL-12 Signaling. *Journal of Hepatology*, **66**, 798-805. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.001>
- [36] Higuchi, T., Oka, S., Furukawa, H., et al. (2021) Genetic Risk Factors for Autoimmune Hepatitis: Implications for Phenotypic Heterogeneity and Biomarkers for Drug Response. *Human Genomics*, **15**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00301-4>
- [37] Strettell, M.D., Donaldson, P.T., Thomson, L.J., Santrach, P.J., Moore, S.B., Czaja, A.J., et al. (1997) Allelic Basis for HLA-Encoded Susceptibility to Type 1 Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterology*, **112**, 2028-2035. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9178696>
- [38] Duarte-Rey, C., Pardo, A.L., Rodriguez-Velosa, Y., Mantilla, R.D., Anaya, J.M. and Rojas-Villarraga, A. (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>
- [39] Maeda, Y., Migita, K., Higuchi, O., Mukaino, A., Furukawa, H., Komori, A., et al. (2016) Association between Anti-Ganglionic Nicotinic Acetylcholine Receptor (gAChR) Antibodies and HLA-DRB1 Alleles in the Japanese Population. *PLoS ONE*, **11**, e0146048. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146048>
- [40] Association for the Study of the Liver (2015) EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. *Journal of*

Hepatology, **63**, 971-1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>

- [41] 张海萍, 闫惠平. 自身免疫性肝炎自身抗体的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 749-753.
- [42] Terziroli Beretta-Piccoli, B., Mieli-Vergani, G. and Vergani, D. (2018) The Clinical Usage and Definition of Autoantibodies in Immune-Mediated Liver Disease: A Comprehensive Overview. *Journal of Autoimmunity*, **95**, 144-158. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.004>
- [43] 曹慧, 丁明, 赵凯. 自身免疫性肝炎患者血清腺苷脱氨酶水平与肝组织炎症活动的关系[J]. 肝脏, 2020, 25(1): 28-30.
- [44] 李巍, 翟慢慢, 田冬冬, 李志浩, 陈茂才. 血清自身免疫抗体及红细胞分布宽度对自身免疫性肝炎鉴别的诊断价值[J]. 临床研究, 2021, 29(3): 23-25.
- [45] 段树鹏, 侯丽娟, 王宏伟, 宋新文. 自身免疫性肝炎患者血清 IL-33 水平变化及其临床意义[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(2): 144-146+152.
- [46] 汤斌斌, 余光, 王宏刚, 莫霏霏, 王国祥. SH2B3 基因单核苷酸多态性与自身免疫性肝病相关性分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(11): 891-894.