

原发性胆汁性胆管炎合并干燥综合征患者的临床特征

赵晨阳¹, 胡川宁^{2*}

¹青岛大学附属医院风湿免疫科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院护理部, 山东 青岛

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月16日; 发布日期: 2023年2月23日

摘要

目的: 探讨原发性胆汁性胆管炎(PBC)合并干燥综合征(SS)的临床特点。方法: 对334例原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者进行了筛查, 并评估了患者的自身免疫性疾病(AIDs)总体受累程度。然后比较有无SS的PBC病例的实验室和临床结果的差异, 讨论了PBC与自身免疫性疾病发病率之间的不同关联。结果: 女性PBC患者合并SS的比例高于单纯PBC患者的比例。与单纯PBC患者相比, 合并SS的PBC患者的抗Ro-52、抗SSA、抗SSB、抗ds-DNA、ACA、ANuA、AHA抗体阳性率更高($p < 0.05$), 出现恶心、下肢水肿、脾大、食管胃静脉曲张的可能性更大($p < 0.05$)。伴有SS的PBC患者ALT、AST、ALB、ALP、 γ -GT、TBIL、DBIL、IBIL、IgG、IgA水平高于单纯PBC患者, 而IgM水平低于单纯PBC患者($p < 0.05$)。SLE、RA和HT在合并SS的PBC患者中比单纯PBC患者更常见($p < 0.05$)。结论: 所取得的研究结果表明, 合并SS的PBC患者的预后可能优于没有SS的PBC患者, 尽管前者更有可能更易合并其他自身免疫性疾病。

关键词

原发性胆汁性胆管炎, 干燥综合征

Clinical Characteristics of Patients with Primary Biliary Cholangitis Complicated with Sjogren's Syndrome

Chenyang Zhao¹, Chuanning Hu^{2*}

¹Department of Rheumatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Nursing Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 21st, 2023; accepted: Feb. 16th, 2023; published: Feb. 23rd, 2023

*通讯作者 Email: chuanningh@gmail.com

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics of primary biliary cholangitis (PBC) complicated with Sjogren's syndrome. **Methods:** In total, 334 Chinese Primary biliary cholangitis (PBC) cases were screened for autoimmune diseases (AIDs), and overall involvement was evaluated. Discrepancies in the laboratory and clinical achievements were then compared between PBC cases without and with SS, and the diverse associations between PBC and the incidence of AIDs were then discussed. **Result:** The proportion of women with PBC and SS was higher than that among PBC patients alone. Relative to PBC cases, PBC cases with SS were also more possible to be positive for anti-Ro-52, anti-SSA, anti-SSB, ACA, anti-dsDNA, ANuA, and AHA antibodies ($p < 0.05$), and were more possible to undergo nausea, lower limb edema, splenomegaly, and esophagogastric varices ($p < 0.05$). The levels of ALT, AST, ALB, ALP, γ -GT, TBIL, DBIL, IBIL, IgG, and IgA were greater in PBC cases suffering from SS relative to those in patients with PBC alone, whereas the levels of IgM were lesser in the former patients ($p < 0.05$). The presentation of SLE, RA, and HT was more common in PBC patients with SS relative to patients with PBC alone ($p < 0.05$). **Conclusion:** The achieved findings demonstrate that the prognosis of PBC cases suffering from SS tends to be better than that of PBC patients without SS, although the former patient population is more likely to exhibit other comorbid AIDs.

Keywords

Primary Biliary Cholangitis, Sjögren's Syndrome

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. 背景

干燥综合征(SS, Sjögren's syndrome)和原发性胆汁性胆管炎(PBC, primary biliary cholangitis)均属于慢性器官特异性自身免疫性疾病(AIDs, Autoimmune diseases), 其中, 免疫细胞特异性损害唾液腺、泪腺和胆管上皮细胞, 最终导致自身免疫性上皮炎和相应组织的进行性免疫介导破坏[1] [2]。PBC 患者通常伴有其他自身免疫性疾病, 包括系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)、桥本甲状腺炎(HT)和系统性硬化症(SSc)等[3]。SS 经常出现在 PBC 和其他 AIDs 患者中, 进一步研究 SS、PBC 和其他 AIDs 相互关联性是必要的。本文探讨了单纯 PBC 患者和 PBC 患者合并 SS 患者的临床特点, 并分析了这两类患者的肝外 AIDs 的发生率。

2. 研究对象和方法

2.1. 研究对象纳入标准

本次共纳入中国 PBC 患者 334 例(女性 309 例, 男性 25 例; 中位年龄: 60 岁, 年龄范围: 20~91 岁), 2012 年至 2020 年在青岛大学附属医院初次就诊的患者被纳入本研究数据库, 参与本研究前患者均签署知情同意书, 且本研究经青岛大学附属医院医学伦理委员会审核批准, 这些患者首次就诊时均为 PBC 患者, 均住院接受诊断和治疗。其中, 64 例(19.16%) PBC 患者行肝活检。PBC 和其他 AIDs 的诊断分别根据美国肝病研究协会指南[4]、1980 年美国风湿病学会(ACR) SSc 标准[5]、2002 年欧洲 SS 诊断标准[6]、

2009年ACR修订的SLE分类标准[7]、1987年ACR修订的和2010年ACR/欧洲抗风湿病联盟RA标准[8][9], Bohan和Peter提出的PM和DM的诊断标准[10], IgG-4相关疾病的诊断标准[11], 以及日本甲状腺学会HT指南[12]。

2.2. 研究对象排除标准

a) 合并其他明确诊断的共病肝病, 例如病毒性肝炎、药物相关性肝病或脂肪肝; b) 出现梗阻性胆汁淤积; c) 受其他全身性疾病影响, 包括自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎和结节病。

2.3. 统计分析

使用SPSS v 25.0 (芝加哥, 美国)对结果进行分析。结果以均数 ± 标准差表示, 并根据数据类型和正态分布情况采用t检验、Mann-Whitney U检验、 $2 \times 2 \chi^2$ 检验或Fisher精确检验进行评估。p < 0.05为所有分析的显著性阈值。

3. 结果

3.1. 人口特征

与单纯PBC患者相比, 合并SS的PBC患者中女性比例较高(90.25% vs. 97.95%, p = 0.015)。两组患者年龄无明显差异(表1)。

Table 1. Demographic characteristics and serological assay results from PBC cases without and with SS
表 1. 合并SS的PBC患者与单纯PBC患者的人口学特征和血清学分析结果

	单纯PBC (236)	合并SS的PBC (98)	P
男/女	23/213	2/96	0.015
Age (yr)	59.09 ± 13.16	59.61 ± 14.74	0.75 ^a
RBC (10 ¹² /L)	3.8 ± 0.72	3.81 ± 0.63	0.888
WBC (10 ⁹ /L)	5.21 ± 2.68	4.75 ± 1.93	0.512
PLT (10 ⁹ /L)	164.3 ± 89.7	161.23 ± 84	0.931
CRP (mg/L)	5.21 ± 12.61	5.34 ± 9.24	0.04
(ALT/AST)	1.09 ± 0.64	1.03 ± 0.54	0.444
ALT (U/L)	76.37 ± 142.93	49.02 ± 83.75	p < 0.001
AST (U/L)	73.64 ± 119.68	44.96 ± 54.92	p < 0.001
ALB (g/L)	38.47 ± 8.79	39.12 ± 8.48	0.535 ^a
ALP (U/L)	185.39 ± 156.35	130.29 ± 111.7	p < 0.001
γ-GT (U/L)	185.01 ± 258.67	131.17 ± 198.84	0.003
TBIL (umol/L)	39.69 ± 66.87	17.81 ± 19.66	p < 0.001
DBIL (umol/L)	23.31 ± 51.53	8.46 ± 15.15	p < 0.001
IBIL (umol/L)	16.38 ± 17.28	9.35 ± 6.37	p < 0.001
IgM (g/L)	3.36 ± 3.51	2.18 ± 1.54	p < 0.001
IgG (g/L)	15.09 ± 6.43	17.62 ± 6.28	p < 0.001
IgA (g/L)	3.3 ± 2.29	3.81 ± 2.09	0.011
IgE (g/L)	91.51 ± 172.76	96.59 ± 204.33	0.04

结果以平均值 ± 标准差表示。^a符合正态分布的数据用t检验分析结果。

3.2. 血清学化验结果

在合并 SS 的 PBC 患者中, RBC、WBC 和 PLT 计数没有明显变化, 而单独 PBC 患者的 CRP 水平明显高于 PBC 和 SS 患者(5.21 ± 12.61 mg/L vs. 5.34 ± 9.24 mg/L, $p = 0.040$, 表 1)。

两组患者的 ALB 或 ALT/AST 无明显差异, 但与合并 SS 的 PBC 患者相比, PBC 患者的 TBIL、DBIL、IBIL、ALT、AST、ALP、 γ -GT 和 IgM 水平较高($p < 0.05$)。相反, PBC 合并 SS 患者的 IgG、IgA 和 IgE 水平高于单纯 PBC 患者($p < 0.05$) (见表 1)。

在这些患者的抗可提取性核抗原抗体(ENA)谱中, 最常见的自身抗体是抗 Ro-52 (66.33%, 65/96)、抗 SSA (58.16%, 57/96)、ACA (38.78%, 38/96)和抗 SSB (28.57%, 28/96)抗体。

两组患者的 ANA、抗 RNA、抗 sm、抗 scl-70、抗 PM-Scl、抗 jo-1、抗 PCNA、AMA、AMA-M2、抗 gp210、抗 sp100 和抗核糖体蛋白 P 抗体水平相当。与单纯 PBC 的患者相比, 合并 SS 的患者抗 Ro-52、抗 SSA、抗 SSB、抗 ds-DNA、ACA、ANuA 和 AHA 的阳性率更高(见表 2)。

Table 2. Anti-ENA antibody profiles from PBC cases with and without SS

表 2. 合并 SS 的 PBC 患者与单纯 PBC 患者的抗 ENA 酶谱分析

	单纯 PBC (236)		合并 SS 的 PBC (98)		P
ANA	229	97.03%	97	98.98%	0.445
Anti-RNP	14	5.93%	11	11.22%	0.094
Anti-Sm	9	3.81%	5	5.10%	0.562
Anti-SSA	33	13.98%	57	58.16%	$p < 0.001$
Anti-Ro-52	68	28.81%	65	66.33%	$p < 0.001$
Anti-SSB	3	1.27%	28	28.57%	$p < 0.001$
Anti-scl-70	3	1.27%	0	0.00%	0.558
Anti-PM-Scl	8	3.39%	5	5.10%	0.536
Anti-Jo-1	2	0.85%	1	1.02%	1
ACA	64	27.12%	38	38.78%	0.035
Anti-PCNA	7	2.97%	3	3.06%	1
Anti-dsDNA	8	3.39%	12	12.24%	0.002
ANuA	7	2.97%	8	8.16%	0.045
AHA	6	2.54%	8	8.16%	0.032
Anti-P	9	3.81%	1	1.02%	0.292
GP210	64	27.12%	21	21.43%	0.334
SP100	38	16.10%	13	13.27%	0.512
AMA	188	79.66%	72	73.47%	0.215
AMA-M2	171	72.46%	64	65.31%	0.193

结果以比值或 n(%)表示。

3.3. 症状和影像学表现

在单纯 PBC 患者和合并 SS 的 PBC 患者中, 从出现症状到入院的平均时间间隔分别为 943 天和 1544 天($p = 0.009$)。疲劳、腹胀、口干、眼干、体重下降、发热、头晕、巩膜黄染、皮肤黄染、瘙痒、消化道出血、肝硬化、门脉高压、腹腔积液发生率在两组患者间无显著差异。然而, 恶心和下肢水肿在合并 SS 的 PBC 患者中比单纯 PBC 患者更常见, 而食管胃底静脉曲张和脾大的发生率则相反(见表 3)。

Table 3. Symptoms and radiographic findings from PBC cases with and without SS
表 3. 合并 SS 的 PBC 患者与单纯 PBC 患者的主诉和影像学结果分析

	单纯 PBC (236)		合并 SS 的 PBC (98)		P
疲劳	79	33.47%	31	31.63%	0.744
腹胀	49	20.76%	20	20.41%	0.942
口干	59	25.00%	19	19.39%	0.27
恶心	27	11.44%	20	20.41%	0.032
下肢水肿	18	7.63%	15	15.31%	0.032
眼干	36	15.25%	12	12.24%	0.475
体重下降	24	10.17%	5	5.10%	0.134
发热	28	11.86%	12	12.24%	0.992
头晕	23	9.75%	12	12.24%	0.497
巩膜黄染	24	10.17%	7	7.14%	0.385
皮肤黄染	22	9.32%	11	11.22%	0.596
瘙痒	27	11.44%	10	10.20%	0.743
消化道出血	10	4.24%	1	1.02%	0.186
肝硬化	112	47.46%	36	36.73%	0.072
脾大	106	44.92%	27	27.55%	0.003
门脉高压	65	27.54%	20	20.41%	0.173
食管胃底静脉曲张	36	15.25%	6	6.12%	0.022
腹腔积液	50	21.19%	16	16.33%	0.31

结果以比值或 n(%)表示。

3.4. Child-Pugh 评分和共病

PBC 患者的 Child-Pugh 评分在单纯 PBC 和合并 SS 的 PBC 患者之间没有显著差异,但合并 SS 的 PBC 患者中 SLE、RA 和 HT 的共病率明显高于单独合并 PBC 的患者(见表 4)。在这两个患者人群中,未观察到 IgG4-RD、SSc 或 DM 发病率的差异。

Table 4. Child-Pugh scores and comorbidities in PBC cases with and without SS
表 4. 合并 SS 的 PBC 患者与单纯 PBC 患者的 Child-Pugh 评分及共病情况

	单纯 PBC (236)		合并 SS 的 PBC (98)		P
Child-Pugh 评分	5.95	± 1.45	5.59	± 0.78	0.273
IgG4-RD	2	0.85%	0	0.00%	1
SLE	19	8.05%	16	16.33%	0.025
RA	7	2.97%	12	12.24%	0.001
SSc	6	2.54%	4	4.08%	0.487
HT	22	9.32%	28	28.57%	p < 0.001
DM	3	1.27%	0	0.00%	0.558

结果以比值或 n(%)表示。

4. 讨论

PBC 和 SS 均属于慢性自身免疫性疾病, 其共同的特征是免疫介导的上皮细胞破坏[13]。这两种疾病的诊断高度依赖于生化指标、自身抗体的检测以及组织病理检查[1] [2]。PBC 和 SS 经常同时发生, 这与这两种疾病拥有相似的遗传背景和靶器官相关[13] [14]。迄今为止, 研究主要集中在 PBC 相关发病机制的器官特异性靶点和非器官特异性并发症, 包括高脂血症、骨质疏松症和代谢综合征[15], 这些研究为探索 PBC 潜在发病机制指出了有前景的研究方向。

在意大利进行的一项流行病学分析显示, 在 361 名接受调查的 PBC 患者中, 61.2% 的患者表现出至少一种共病的肝外 AID, 其中 SS、HT、SSc 和 RA 是最常见的共病[16]。同样, 另一项研究发现, 大约三分之一的 PBC 患者患有其他 AIDs, 其中 RA 和 SS 是该研究人群中最常见的疾病[17]。本研究纳入的 334 例 PBC 患者中, 有 44.61% 的患者同时患有一种或多种 AIDs, 本研究中患者的 SS 发生率(29.34%)与以往报道相似。在本研究中, SS 是这些自身免疫性疾病中最常见的, 这与这两种 AIDs 的相似致病途径一致。尽管 SLE、HT 和 RA 与 SS 具有相似的发病机制[18], 但在三者中, HT 在合并 SS 的 PBC 患者的发病率更高。甲状腺、泪腺和唾液腺的组织学相似性为这些发现提供了理论支持[19]。有趣的是, DM 和 IgG4-RD 在大规模 PBC 患者研究中很少被讨论[3] [20], 尽管先前的病例报告已经确定了患有这些疾病的个体[21] [22] [23]。因此, 临床医生应该意识到在诊断为 PBC 的病例中存在这两种 AID 的可能性。

在本研究中, 无论是否患有 SS 的 PBC 患者中, 女性占比都非常高, 且大多数患者在 59 岁时接受诊断和治疗, 这与先前的报道一致[24] [25] [26] [27] [28]。与 PBC 相关的进行性免疫介导的组织破坏优先针对胆道上皮细胞, 而在 SS 中, 唾液腺和泪腺是免疫病理损伤的主要靶点[1] [2]。胆管和外分泌腺上皮细胞表达的雌激素受体被认为是女性 PBC 和 SS 发病率较高的原因[29], 这可能解释了本研究队列中合并 SS 的 PBC 患者女性比例非常高的原因。

与单纯 PBC 相比, PBC 和 SS 患者抗 SSA、抗 Ro-52、抗 SSB 和抗 ds-DNA 抗体以及 ACA、ANuA 和 AHA 抗体的阳性率更高, 与本研究中这些患者中 AIDs 患病率较高的情况一致。自身抗体的存在往往预示着患有 AIDs 的可能[30]。因此, 通过分析 PBC 患者的抗 ENA 抗体谱来筛查其他 AIDs 是至关重要的。

之前的研究表明, ALP 和 TBIL 水平升高以及肝硬化的进行性发展与肝病预后不良密切相关[31] [32]。在本研究队列中, 与合并 SS 的 PBC 患者相比, 单纯 PBC 患者表现出更高水平的 CRP、TBIL、DBIL、IBIL、ALT、AST、ALP、 γ -GT 和 IgM。PBC 合并 SS 患者也不太可能出现肝硬化相关预后较差的并发症, 包括脾肿大和食管胃静脉曲张。腹部超声对肝硬化有很高的特异性[33]。但是, 患者在没有症状的情况下, 往往不去医院接受检查。本研究中两组 PBC 患者的肝硬化患病率高于英国报道的[34]。更多的工作仍有待完成, 以帮助中国 PBC 患者的早期诊断。加强对患者的健康教育和定期的年度体检有助于早期发现 PBC。本研究结果与先前的证据一致, 表明 PBC 合并 AID 患者的预后并不一定比单纯 PBC 患者的预后差[35] [36] [37] [38]。

本研究中 PBC 患者更有可能出现 IgM 水平异常, 而 PBC 合并 SS 患者更有可能出现 IgG 水平异常, 其与 B 细胞功能改变高度相关[39] [40] [41] [42]。本研究还对患者最常见的 12 种主诉进行了额外评估, 除恶心和下肢水肿外, 患者的其他主诉未见统计学差异, 这与中国最近的报道一致[43]。在未监测抗 ENA 抗体谱的情况下, 仅根据症状来确定 PBC 患者是否合并 SS 仍然具有挑战性。与无 SS 的 PBC 患者相比, 合并 SS 的 PBC 患者 TBIL、DBIL、IBIL、ALT、AST、ALP、 γ -GT、IgM 等生化指标更好, 并发症较少, 这可能提示该类患者疾病进展相对较慢, 预后较好。

本研究可能存在以下的局限性: 首先, 本研究为单中心研究, 样本量受制于地区人口情况, 亟需多

中心、大样本量的研究来进一步探讨 PBC 和 SS 的临床特点。其次, PBC 患者仍需长时间、可持续的随访来进一步探索 PBC 和 SS 的临床特征。

5. 结论

总的来说, 目前的研究结果表明, PBC 合并 SS 患者的预后可能优于 PBC 患者, 因为同时患有这两种疾病的患者在疾病进展的早期, 临床、组织学、生化和自身抗体的变化不太明显, 患者可以在更早的时间点接受标准化治疗。然而, 进一步的前瞻性、多中心、病例对照研究对于深入分析 PBC 和 SS 的相互关联性以及探索治疗这些疾病的有效治疗药物至关重要。

参考文献

- [1] Skopouli, F.N. and Moutsopoulos, H.M. (1994) Autoimmune Epithelitis: Sjogren's Syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **12**, S9-S11.
- [2] Selmi, C., Bowlus, C.L., Gershwin, M.E., et al. (2011) Primary Biliary Cirrhosis. *The Lancet*, **377**, 1600-1609. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61965-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61965-4)
- [3] Chalifoux, S.L., Konyon, 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>
- [4] Heathcote, E.J. (2000) Management of Primary Biliary Cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines. *Hepatology*, **31**, 1005-1013. <https://doi.org/10.1053/he.2000.5984>
- [5] (1980) Preliminary Criteria for the Classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma). Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis & Rheumatology*, **23**, 581-590. <https://doi.org/10.1002/art.1780230510>
- [6] Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., et al. (2002) Classification Criteria for Sjogren's Syndrome: A Revised Version of the European Criteria Proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of Rheumatic Diseases*, **61**, 554-558. <https://doi.org/10.1136/ard.61.6.554>
- [7] Petri, M., Orbai, A.M., Alarcon, G.S., et al. (2012) Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, **64**, 2677-2686. <https://doi.org/10.1002/art.34473>
- [8] Arnett, F.C., Edworthy, S.M., Bloch, D.A., et al. (1988) The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **31**, 315-324. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>
- [9] Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., et al. (2010) 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatology*, **62**, 2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- [10] Bohan, A. and Peter, J.B. (1975) Polymyositis and Dermatomyositis (First of Two Parts). *The New England Journal of Medicine*, **292**, 344-347. <https://doi.org/10.1056/NEJM197502132920706>
- [11] Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., et al. (2012) Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-Related Disease (IgG4-RD), 2011. *Modern Rheumatology*, **22**, 21-30. <https://doi.org/10.3109/s10165-011-0571-z>
- [12] Li, Y., Nishihara, E., Hirokawa, M., et al. (2010) Distinct Clinical, Serological, and Sonographic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Based with and without IgG4-Positive Plasma Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 1309-1317. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1794>
- [13] Selmi, C., Meroni, P.L. and Gershwin, M.E. (2012) Primary Biliary Cirrhosis and Sjogren's Syndrome: Autoimmune Epithelitis. *Journal of Autoimmunity*, **39**, 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.005>
- [14] Selmi, C. and Gershwin, M.E. (2017) Chronic Autoimmune Epithelitis in Sjogren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Rheumatology and Therapy*, **4**, 263-279. <https://doi.org/10.1007/s40744-017-0074-2>
- [15] Tanaka, A. (2021) Current Understanding of Primary Biliary Cholangitis. *Clinical and Molecular Hepatology*, **27**, 1-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0028>
- [16] Floreani, A., Franceschet, I., Cazzagon, N., et al. (2015) Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **48**, 192-197. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8427-x>

- [17] Gershwin, M.E., Selmi C., Worman, H.J., *et al.* (2005) Risk Factors and Comorbidities in Primary Biliary Cirrhosis: A Controlled Interview-Based Study of 1032 Patients. *Hepatology*, **42**, 1194-1202. <https://doi.org/10.1002/hep.20907>
- [18] Anaya, J.M., Rojas-Villarraga, A., Mantilla, R.D., *et al.* (2016) Polyautoimmunity in Sjogren Syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **42**, 457-472. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.005>
- [19] Mason, D.K., Harden, R.M. and Alexander, W.D. (1967) The Salivary and Thyroid Glands. A Comparative Study in Man. *British Dental Journal*, **122**, 485-489.
- [20] Abbas, Z., Asim, M., Saeed, A., *et al.* (2021) The Spectrum of Autoimmune Liver Disorders, Clinical Presentation, and Autoantibodies in Patients from a Tertiary Care Center in Pakistan. *Cureus*, **13**, e19789. <https://doi.org/10.7759/cureus.19789>
- [21] Rain, F., Durieu, I., Mackiewicz, R., *et al.* (1996) Dermatopolymyositis and Primary Biliary Cirrhosis. A Rare Association. *La Presse Médicale*, **25**, 581-582.
- [22] Pamfil, C., Candrea, E., Berki, E., *et al.* (2015) Primary Biliary Cirrhosis—Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome Associated with Dermatomyositis, Autoimmune Thyroiditis and Antiphospholipid Syndrome. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **24**, 101-104. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.cpa>
- [23] Tang, N., Jiao, Y., Wang, Y., *et al.* (2020) Inflammatory Demyelinating Pseudotumor with Liver Dysfunction: IgG4 Related Disease with Primary Biliary Cholangitis. *The American Journal of the Medical Sciences*, **360**, 410-413. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.05.031>
- [24] Smyk, D., Cholongitas, E., Kriese, S., *et al.* (2011) Primary Biliary Cirrhosis: Family Stories. *Autoimmune Diseases*, **2011**, Article ID: 189585. <https://doi.org/10.4061/2011/189585>
- [25] Efe, C., Wahlin, S., Ozaslan, E., *et al.* (2012) Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome and Associated Extrahepatic Autoimmune Diseases. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **24**, 531-534. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328350f95b>
- [26] Podda, M., Selmi, C., Lleo, A., *et al.* (2013) The Limitations and Hidden Gems of the Epidemiology of Primary Biliary Cirrhosis. *Journal of Autoimmunity*, **46**, 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.06.015>
- [27] Wang, L., Gershwin, M.E. and Wang, F.S. (2016) Primary Biliary Cholangitis in China. *Current Opinion in Gastroenterology*, **32**, 195-203. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000257>
- [28] Sun, Y., Haapanen, K., Li, B., *et al.* (2015) Women and Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **48**, 285-300. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8449-4>
- [29] Sun, Y., Zhang, W., Li, B., *et al.* (2015) The Coexistence of Sjogren's Syndrome and Primary Biliary Cirrhosis: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **48**, 301-315. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8471-1>
- [30] Banhuk, F.W., Pahim, B.C., Jorge, A.S., *et al.* (2018) Relationships among Antibodies against Extractable Nuclear Antigens, Antinuclear Antibodies, and Autoimmune Diseases in a Brazilian Public Hospital. *Autoimmune Diseases*, **2018**, Article ID: 9856910. <https://doi.org/10.1155/2018/9856910>
- [31] Lammers, W.J., Hirschfield, G.M., Corpechot, C., *et al.* (2015) Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients with Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*, **149**, 1804-1812e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.061>
- [32] Lindor, K.D., Bowlus, C.L., Boyer, J., *et al.* (2019) Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **69**, 394-419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>
- [33] Smith, A., Baumgartner, K. and Bositis, C. (2019) Cirrhosis: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, **100**, 759-770.
- [34] Prince, M.I., Chetwynd, A., Craig, W.L., *et al.* (2004) Asymptomatic Primary Biliary Cirrhosis: Clinical Features, Prognosis, and Symptom Progression in a Large Population Based Cohort. *Gut*, **53**, 865-870. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.023937>
- [35] Tsianos, E.V., Hoofnagle, J.H., Fox, P.C., *et al.* (1990) Sjogren's Syndrome in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, **11**, 730-734. <https://doi.org/10.1002/hep.1840110504>
- [36] Uddenfeldt, P., Danielsson, A., Forssell, A., *et al.* (1991) Features of Sjogren's Syndrome in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Journal of Internal Medicine*, **230**, 443-448. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00470.x>
- [37] Rigamonti, C., Shand, L., Feudjo, M., *et al.* (2006) Clinical Features and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis Associated with Systemic Sclerosis. *Gut*, **55**, 388-394. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.075002>
- [38] Zhang, L.N., Shi, T.Y., Shi, X.H., *et al.* (2013) Early Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid and Long-Term Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis: Results of a 14-Year Cohort Study. *Hepatology*, **58**, 264-272. <https://doi.org/10.1002/hep.26322>
- [39] Varin, M.M., Le Pottier, L., Youinou, P., *et al.* (2010) B-Cell Tolerance Breakdown in Sjogren's Syndrome: Focus on

- BAFF. *Autoimmunity Reviews*, **9**, 604-608. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.05.006>
- [40] Gan, Y., Zhao, X., He, J., *et al.* (2017) Increased Interleukin-17F Is Associated with Elevated Autoantibody Levels and More Clinically Relevant than Interleukin-17A in Primary Sjogren's Syndrome. *Journal of Immunology Research*, **2017**, Article ID: 4768408. <https://doi.org/10.1155/2017/4768408>
- [41] Li, Y., Wang, W., Tang, L., *et al.* (2015) Chemokine (C-X-C Motif) Ligand 13 Promotes Intrahepatic Chemokine (C-X-C Motif) Receptor 5+ Lymphocyte Homing and Aberrant B-Cell Immune Responses in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, **61**, 1998-2007. <https://doi.org/10.1002/hep.27725>
- [42] Chung, B.K., Guevel, B.T., Reynolds, G.M., *et al.* (2017) Phenotyping and Auto-Antibody Production by Liver-Infiltrating B Cells in Primary Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Autoimmunity*, **77**, 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.10.003>
- [43] Chen, W.Q., Dai, X.N., Yu, Y., *et al.* (2020) Analysis of Clinical Features and Prognosis in Patients with Primary Sjogren's Syndrome and Autoimmune Liver Disease. *Journal of Peking University. Health Sciences*, **52**, 886-891.

附录

缩略词

ACA	anti-centromere antibody	抗着丝点抗体
ACR	American College of Rheumatology	美国风湿病学会
AHA	anti-histone antibody	抗组蛋白抗体
AIDs	autoimmune diseases	自身免疫性疾病
ALB	Albumin	白蛋白
ALP	Alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
ALT	Alanine aminotransferase	谷氨酸氨基转移酶
AMA	Anti-mitochondrial antibody	抗线粒体抗体
AMA-M2	M2 subtype of antimitochondrial antibody	抗线粒体抗体 M2 亚型
ANA	Anti-nuclear antibody	抗核抗体
anti-P	anti-ribosomal P protein antibody	抗核糖体 P 蛋白抗体
anti-Smith	anti-Smith	抗 Smith
anti-SSA	anti-Sjögren syndrome-related antigen A	抗干燥综合征 A 抗原
anti-SSB	anti-Sjögren's syndrome-related antigen B	抗干燥综合征 B 抗原
ANuA	antinucleosome antibody	抗核小体抗体
AST	Aspartate aminotransferase	谷草转氨酶
CRP	C-reactive protein	C-反应蛋白
DBIL	Direct bilirubin	直接胆红素
DM	Dermatomyositis	皮炎
ds-DNA	double-strand deoxyribonucleic acid	双链脱氧核糖核酸
HT	Hashimoto's thyroiditis	桥本甲状腺炎
IBIL	Indirect bilirubin	间接胆红素
IgA	immunoglobulin A	免疫球蛋白 A
IgE	immunoglobulin E	免疫球蛋白 E
IgG	immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
IgG4-RD	IgG4-related disease	IgG4 相关疾病
IgM	immunoglobulin M	免疫球蛋白 M
Jo-1	Histidyl-tRNA synthetase	组氨酰 tRNA 合成酶
PBC	primary biliary cholangitis	原发性胆汁性胆管炎
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen	增殖细胞核抗原
PLT	Platelet count	血小板
PM	polymyositis	多肌炎
RA	Rheumatoidarthritis	类风湿关节炎
RNP	Ribonucleoprotein	核糖核蛋白
SCL	scleroderma	硬皮病
SLE	Systemic lupus erythematosus	系统性红斑狼疮
SS	Sjögren's syndrome	干燥综合征
SSc	Systemic sclerosis	系统性硬化症
TBil	Total bilirubin	总胆红素
WBC	White blood cell	白细胞
γ -GT	γ -glutamyl transpeptidase	γ -谷氨酰转肽酶