

# 自身免疫性肝炎 - 原发性胆汁性胆管炎重叠综合征的诊疗

朱玉兰, 俞慧宏\*

重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆

收稿日期: 2023年2月24日; 录用日期: 2023年3月19日; 发布日期: 2023年3月29日

## 摘要

自身免疫性肝病(AILDs)是一组威胁生命的慢性肝病, 主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)和AIH-PBC重叠综合征(AIH-PBC OS)。对比单纯AIH或PBC患者, AIH-PBC OS患者的食管胃静脉曲张破裂出血、腹水、自发性腹膜炎、肝移植及死亡等肝脏相关不良事件发生率明显升高, 治疗应答差, 病情进展更快, 故其及时诊断和正确治疗十分重要。迄今全世界仍缺乏诊治AIH-PBC OS的统一标准。现在最常用的诊断标准是巴黎标准。AIH-PBC OS的治疗首选熊去氧胆酸联合免疫抑制剂, 也有可供选择的替代方案, 针对自身免疫性肝病(AILDs)患者的新药和有前景的疗法也会不断被更新。

## 关键词

自身免疫性肝炎, 原发性胆汁性胆管炎, 重叠综合征, 诊断, 治疗

# Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis-Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome

Yulan Zhu, Huihong Yu\*

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 24<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 29<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Autoimmune liver diseases (AILDs) are a group of life-threatening chronic liver diseases, mainly**  
\*通讯作者。

文章引用: 朱玉兰, 俞慧宏. 自身免疫性肝炎-原发性胆汁性胆管炎重叠综合征的诊疗[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4678-4685. DOI: 10.12677/acm.2023.133671

including autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC), and AIH-PBC overlap syndrome (AIH-PBC OS). Compared with patients with AIH or PBC alone, patients with AIH-PBC OS have a significantly higher incidence of liver-related adverse events such as ruptured esophagogastric varices and bleeding, ascites, spontaneous peritonitis, liver transplantation and death, poor treatment response and more rapid disease progression; so the timely diagnosis and proper treatment are of great importance. To date, there is still a lack of uniform criteria for the diagnosis and treatment of AIH-PBC OS worldwide. The Paris criteria are the most common diagnostic criteria used today. Ursodeoxycholic acid in combination with immunosuppressive agents is preferred for the treatment of AIH-PBC OS, and alternative options are also available; Meanwhile, novel drugs and promising therapies for patients with autoimmune liver disease (AILDs) are constantly being updated.

## Keywords

Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cholangitis, Overlap Syndrome, Diagnosis, Treatment

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)、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)是免疫系统对肝细胞或胆管自身抗原反应异常引起的自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILDs)的主要类型。约 2%~19%的患者同时或在病程的不同阶段具有 AIH 和 PBC 的特征,称为 AIH-PBC 重叠综合征(AIH-PBC OS), AIH-PBC OS 是一种最常见的自身免疫性肝病重叠综合征[1] [2]。由于 AIH-PBC OS 为一种罕见病,关于其研究大多数为小样本观察研究、回顾性队列研究或个案报道,目前其诊治标准尚未统一。如果诊治不当, AIH-PBC OS 会迅速发展为肝硬化和肝功能衰竭,甚至需要肝移植[3]。因此, AIH-PBC OS 的早期诊断和正确治疗是临床医生关注的重点。故本文对近年 AIH-PBC OS 的诊疗进展进行综述。

## 2. AIH-PBC OS 的诊断

AIH-PBC OS 发病率低,其各项临床表现具有明显的异质性,故其诊断通常较困难。AIH-PBC OS 最经典的诊断标准当属“巴黎标准”, IAIHG 综合或简化评分系统也比较常用,近年来新的诊断系统及模型也在不断被提出。

### 2.1. 巴黎标准

欧洲肝病学会(EASL)推荐的 AIH-PBC OS 诊断标准是“巴黎标准” [4] [5],这也是目前最常用的诊断标准。在“巴黎标准”中,用于诊断 AIH 和 PBC 的标准分别有三项,需要满足各自的两项及以上诊断标准时,其中 AIH 的肝组织学改变是必需条件[2]。AIH 的诊断标准包括: 1) 血清谷丙转氨酶(ALT)  $\geq 5$  倍的正常值上限(ULN); 2) 血清免疫球蛋白 G (IgG)  $\geq 2 \times$  ULN 或血清抗平滑肌抗体(ASMA)阳性; 3) 肝脏组织学提示中-重度淋巴、浆细胞浸润为主的炎症坏死性界面炎。PBC 的诊断标准包括: a) 血清碱性磷酸酶(ALP)  $\geq 2 \times$  ULN 或血清  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)  $\geq 5 \times$  ULN; b) 血清抗线粒体抗体或抗线粒体抗体-M2 (AMA/AMA-M2)阳性; c) 肝脏组织学表现为汇管区胆管损伤。有文献报道,“巴黎标准”用于诊

断 AIH-PBC OS 敏感度和特异度分别为 58.46% 和 99.52% [4] [6]。有学者认为,“巴黎标准”比较严格,虽能避免过度诊断,但也可能漏诊部分不太严重的 AIH-PBC OS 患者,会导致治疗不够及时和充分,不能有效地控制患者病情进展[7]。因此,应用“巴黎标准”诊断 AIH-PBC OS 仍有待研究。值得注意的是,我国 AIH-PBC OS 患者 ASMA 阳性率较低,且血清 IgG 水平  $\geq 2 \times \text{ULN}$  的患者占比很小[8],因此该标准用于诊断我国的这部分患者显得较为严苛。我国一项前瞻性研究指出:以 40 例 AIH-PBC OS 患者和 277 例单纯 PBC 患者为研究对象,观察到以  $\text{IgG} \geq 1.3 \times \text{ULN}$  为标准诊断 AIH-PBC OS 的敏感度为 60%,特异度为 97%,阳性预测值最高(92%);相反,以  $\text{IgG} \geq 2.0 \times \text{ULN}$  为标准诊断具有 10% 的敏感度、100% 的特异度和 87% 的阳性预测值[9]。故针对我国患者,可考虑将 IgG 的阈值修改为  $1.3 \times \text{ULN}$ ,以便早期诊断和及时控制患者病情。

## 2.2. IAIHG 综合评分系统

国际自身免疫性肝炎小组(IAIHG)于 1993 年提出用于诊断 AIH 的综合评分系统,并于 1999 年修订;在临床工作中,IAIHG 综合评分系统也常用于区分 PBC 患者和 AIH-PBC OS 患者。但在原始及修订的 IAIHG 综合评分系统中,AMA 阳性和组织病理表现为胆管损伤等 PBC 特征都属于减分项目[10],这就可能造成 AIH-PBC OS 诊断不足。

## 2.3. IAIHG 简化评分系统

为方便临床实践,2008 年 IAIHG 对综合评分系统进行了简化(即简化评分系统),简化的 IAIHG 积分系统主要涵盖自身抗体、血清 IgG 水平、肝组织学改变和排除病毒性肝炎这四个方面[11]。一项比较研究发现,83.3% 的 AIH-PBC OS 患者可通过简化标准正确诊断,而 16.7% 的患者则通过修订标准正确诊断;与综合评分系统相比,简化评分系统在诊断 AIH-PBC OS 方面的敏感度更高,特异度相当[12]。虽然简化评分系统并未提及 AMA 和胆管损伤,但其仍具有类似综合评分系统的局限性。而且简化评分系统又可能造成过度诊断,使患者接受不应该的激素治疗[2]。

## 2.4. 人工智能的应用及诊断模型的建立

目前国内外有不少学者正通过机器学习和建立无创性诊断模型以辅助诊断 AIH-PBC OS。近期,Zhang 等[13]以 201 例 AILDs 患者为研究对象,通过搜集临床和病理资料,应用人工智能技术、R 语言软件构建了 Logistic 回归模型和随机森林模型;Logistic 回归模型诊断 AIH-PBC OS 的灵敏度和特异度分别为 88.9% 和 72.7%,随机森林模型的灵敏度和特异度分别为 94.4% 和 81.8%。Logistic 回归模型和随机森林模型的表现似乎不逊色于巴黎标准,为 AIH-PBC OS 的诊断提供了新的思路;同时它们可以随着数据库的扩大和新的敏感变量的发现而不断改进。但是该研究的样本量相对较小,未来 Logistic 回归模型和随机森林模型需要在多中心进行验证。我们有理由相信,随着数据量的扩大,机器学习将获得力量,有望成为诊断 AIH-PBC OS 的一种很有前途的方法。

目前诊断 AIH-PBC OS 仍面临诸多困难。由于 AIH-PBC OS 疾病本身的复杂性,某些诊断特征在病程中可能发生变化,并且临床参数的演变可能比其在首次呈现时用于评估的数据更有价值,因此可以说,静态诊断方法(如评分系统)永远不足以充分诊断 AIH-PBC OS,对患者的临床指标进行动态观察也很有必要[14] [15]。

## 3. AIH-PBC OS 的治疗

相较之下,AIH-PBC OS 患者的治疗应答和预后都比单纯 AIH 或 PBC 患者更差[16]。其治疗目标是通过 ALT、AST、ALP、GGT、IgG、IgM 等指标的正常化来达到缓解症状、诱导生化缓解和减慢甚至阻

止疾病进展的目的。一旦确诊为 AIH-PBC OS, 一般建议立即治疗。但因 AIH-PBC OS 患病率较低, 导致针对治疗的前瞻性研究、临床随机对照试验在这些患者中难以开展, 因此目前 AIH-PBC OS 的治疗主要参考 AIH 和 PBC 的治疗经验。指南推荐熊去氧胆酸(UDCA) 13~15 mg/kg/d 用于 PBC 患者的治疗[5]; 对于 AIH 患者而言, 糖皮质激素和硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA)等免疫抑制剂能显著改善其预后[11]。

### 3.1. 治疗方案

#### 3.1.1. 一线治疗

EASL 和 IAIHG 均推荐熊去氧胆酸(UDCA)与免疫抑制剂联合治疗作为 AIH-PBC OS 的首选方案[5]。常用的免疫抑制剂主要是泼尼松(龙)和硫唑嘌呤(AZA), 用法主要参照 AIH 的治疗方法。泼尼松(龙)的初始剂量一般为 30~40 mg/d (或 0.5~1 mg/kg/d); 治疗主要分为诱导治疗阶段和维持治疗阶段。1) 诱导治疗阶段: 泼尼松(龙) 30 mg/d 1 周、20 mg/d 2 周、15 mg/d 4 周, 当泼尼松(龙)剂量低于 15 mg/d 时, 建议以 2.5 mg/d 的幅度渐减至维持剂量(5~10 mg/d); 2) 维持治疗阶段: 一种方法是使用泼尼松(龙) 5~10 mg/d, 另一种方法则是将泼尼松(龙)完全停用, 仅以硫唑嘌呤 50 mg/d 单药维持[11]。

布地奈德(budesonide)属于为第二代糖皮质激素; 已有研究证实, 在非肝硬化患者中, 布地奈德 9 mg/d 已被证明具有与泼尼松(龙)相当的结果, 而且副作用更少[17]。当 AIH-PBC OS 患者出现不耐受泼尼松(龙)、发生严重激素副反应或需要长期使用免疫抑制剂等情况时, 可考虑换用布地奈德。需要注意的是, 对于合并肝硬化的 AIH-PBC OS 患者, 布地奈德可促进门静脉血栓形成, 故不应在这些患者中应用布地奈德。

多项研究均已证实, UDCA 和免疫抑制剂的联合疗法比 UDCA 单药治疗更能使 AIH-PBC OS 患者获益[16] [18]。一项多中心回顾性研究[19]显示, 肝活检结果提示中度界面性肝炎的 AIH-PBC OS 患者, 对 UDCA 单药治疗就有良好的应答; 而重度界面性肝炎患者对 UDCA 单药治疗的应答较差, 常需要额外的免疫抑制治疗以实现生化缓解。因此, 对于炎症活动相对较轻的患者, 似乎可以先从 UDCA 单药治疗开始, 若生化应答欠佳, 再考虑联用免疫抑制剂。

#### 3.1.2. 二线治疗

当患者经一线治疗不能实现生化缓解或不耐受糖皮质激素、硫唑嘌呤、布地奈德的不良反应时, 可选用二线治疗方案。替代的免疫抑制剂主要有吗替麦考酚酯(MMF)、他克莫司、环孢素 A (CsA)、甲氨蝶呤(MTX)、6-巯基嘌呤(6-MP)等, 二线用药可改善患者的生化应答及预后[20] [21]。

用于 AIH 患者二线治疗的免疫抑制剂主要是吗替麦考酚酯(MMF), 可从 500 mg/d 开始, 逐渐加量至 1000 mg/d [11]。他克莫司是一种针对 CD4 Th 细胞的大环内酯类抗生素, 已用于抢救难治性 AIH 患者和治疗不耐受常规免疫抑制剂的患者。小规模的回顾研究和两项前瞻性研究均显示经他克莫司治疗的难治性 AIH 可达到一定程度的生化反应[22] [23] [24]。环孢素 A (CsA)作为一种类固醇药物, 在儿童和成人 AIH 患者中, 均展现出较好的疗效, 可使部分难治性患者实现生化应答[25]。虽然目前甲氨蝶呤(MTX)和 6-巯基嘌呤(6-MP)在 AIH 的治疗中应用较少, 但二者对于难治性 AIH 患者的作用也在不断被证实。Haridy 等[26]报道了甲氨蝶呤(MTX)作为替代疗法在 11 名成年难治性 AIH 患者中的有效性; 对这 11 名患者应用 MTX 治疗, 其中有 6 名(54.5%)在服用 MTX 36 个月后达到完全生化缓解, 多数在服药 12 个月内就已实现完全生化缓解。在 Hindorf 等的一项横断面研究中, 共有 9 名对一线治疗药物应答欠佳的 AIH 患者接受 6-巯基嘌呤(6-MP)治疗, 其中有 7 名(77.8%)患者实现完全生化缓解[27]。

目前 PBC 的二线治疗药物主要包括奥贝胆酸(OCA)及贝特类药物(非诺贝特、苯扎贝特)等[2]。在欧洲国家, OCA 是目前唯一获批用于治疗 PBC 的二线药物, 可以改善对 UDCA 生化应答欠佳的 PBC 患者(难治性 PBC 患者)的生化指标, 延缓甚至阻止这部分患者的组织学进展[28] [29]。一些研究发现, UDCA



联合贝特类药物同样可以帮助难治性 PBC 患者实现生化缓解[30] [31]。

### 3.1.3. 三线治疗

经一线和二线治疗仍无法获得明显生化应答的难治性患者以及对一线和二线治疗均不耐受的患者可能需要升级到三线治疗。这些患者无法通过标准治疗获得完全缓解, 并面临疾病进展的风险。目前 AIH 的三线治疗药物包括利妥昔单抗和英夫利昔单抗、西罗莫司和依维莫司等[11] [32] [33]。

利妥昔单抗是一种针对 B 细胞表面受体 CD20 的单克隆抗体, 在一项小样本研究中, 6 名对硫唑嘌呤/吗替麦考酚酯不耐受或无应答的患者接受了利妥昔单抗治疗, 其中 4 名患者获得了生化缓解[34]。在另一项对 22 名难治 1 型 AIH 患者进行的多中心回顾性研究中, 两剂利妥昔单抗可改善生化反应, 减少免疫抑制剂用量, 疗效可持续 2 年[35]。英夫利昔单抗(ifliximab, IFX)是一种抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  (抗 TNF $\alpha$ ) 制剂, 广泛用于炎症性肠病的治疗。病例报告和来自单中心的一个小样本研究[36]表明, IFX 可以诱导难治 AIH 的生化缓解。另有几个病例报告支持西罗莫司和依维莫司对难治性 AIH 的挽救疗效, 但并不是所有患者都获得了生化缓解[37] [38]。需要高度重视的是, 利妥昔单抗有重新激活乙肝的风险, 在开始使用利妥昔单抗之前, 应对患者进行乙肝相关项目的筛查; 同时也有必要在应用英夫利昔单抗之前筛查患者是否合并潜伏性结核病和病毒性肝炎。目前三线疗法的使用主要是基于单中心和小型回顾性研究的经验。需要对不同试剂进行进一步的随机对照试验, 以指导实践。

### 3.1.4. 试验性治疗

目前, 针对自身免疫性肝病(AILDs)患者的新型、有前景的药物研发正在进行, 潜在的治疗靶点和疗法也在被不断更新。有研究发现, AIH 与 CD4 调节性 T 细胞(Tregs)的数量和功能受损有关, 导致效应 T 细胞和调节性 T 细胞的失衡, 从而破坏免疫耐受[39]。虽然 AIH 主要被认为是一种 T 细胞介导的疾病, 但靶向 B 细胞的某些治疗手段已被证明是有效的, 因此目前较为热门的研究思路是通过增强 Treg 途径和 B 细胞耗竭等途径以达到治疗 AIH 的目的[33]。利妥昔单抗正是一种针对 B 细胞上表达的 CD20 的 B 细胞耗竭疗法, 部分研究机构已将其应用于难治性 AIH 患者; 伊利尤单抗 Ialumab (VAY736)是一种新型的针对肿瘤坏死因子家族 B 细胞激活因子(BAFF)受体的单克隆抗体, 它目前处于 AIH 的 II/III 期国际随机安慰剂对照试验中。增强 CD4 调节性 T 细胞(Tregs)功能的疗法主要包括体外扩增并回输 Tregs、小剂量白介素 2 治疗、体内扩增或回输体外扩增的耐受性树突状细胞等[40]。目前也有部分学者着眼于 AIH 的微生物疗法, 比较受关注的是粪便微生物区系移植和抗生素/益生菌治疗, 但其疗效需要进一步研究和评估。这些新药及疗法可能改变 AIH-PBC OS 患者的治疗策略, 并有望延长生存期和改善生活质量。

### 3.1.5. 肝移植术

对于终末期 AIH-PBC OS 患者, 肝移植通常是最后且唯一有效治疗手段。当 AIH-PBC OS 患者出现反复食管胃静脉曲张破裂出血、顽固性腹水、自发性腹膜炎、肝肾综合征或肝性脑病等肝硬化失代偿期表现或发展为肝细胞癌; 终末期肝病模型(MELD)评分 > 15 分或 Child-Pugh 评分 > 10 分或 Mayo 风险评分 > 7.8 分, 可考虑行肝移植[5] [41]。

## 3.2. 疗效的预测指标和疗程

AIH-PBC OS 患者治疗过程中的管理很有必要, 临床医生通常需要密切监测患者的肝功、免疫球蛋白、血脂、血糖、血常规等实验室指标, 肝脏彩超、肝脏 CT 或 MRI、肝脏瞬时弹性成像等影像学检查, 骨密度检测, 甚至肝脏病理学检查等, 以便及时评估患者的疾病控制情况、能否耐受治疗及是否发生药物副作用。一旦疗效欠佳, 需及时调整治疗方案。一些研究发现, 若 AIH-PBC OS 患者的确诊年龄越小[33]、IgG 水平越高[42]、肝活检提示重度界面性肝炎[19]、纤维化程度越严重甚至初诊时就已进展为肝

硬化[42], 那么这类患者的治疗应答通常更差, 实现生化缓解和组织学缓解的所需要的时间一般更长, 预后也更差。一般情况下, AIH-PBC OS 的免疫抑制治疗应至少持续 3 年, 或在得到生化缓解后至少持续 2 年[43]。

#### 4. 小结

AIH-PBC OS 是一种罕见病, 其临床症状、实验室检查和肝组织学检查等疾病行为存在较大的异质性, 故目前 AIH-PBC OS 的诊疗仍存在诸多困难。及时准确的诊断和早期干预可能改善这部分患者的预后。而有效的个性化治疗及长期动态随访观察对于这类患者也至关重要。结合现有研究, 我们不难发现 AIH-PBC OS 患者的治疗应首选 UDCA 联合免疫抑制剂; 对于那些难治性 AIH-PBC OS 患者, 仍有不少替代方案可供选择。针对自身免疫性肝病(AILDs)患者的新型、有前景的药物和疗法的研发工作也正在进行中, 这些新药和疗法有望改善 AIH-PBC OS 患者的临床结局。但遗憾的是, 目前我们对 AIH-PBC OS 的发病机制仍知之甚少, 了解其发病机制将有助于开发未来的靶向治疗方案, 并可能有助于确定新的预后指标。在未来, 我们期待国内外多中心共同合作, 建立实验动物模型、探寻新的治疗靶点、研发新药及新型疗法、开展大规模临床试验、获取高质量的研究数据、达成统一的诊断标准共识、制订日益完善的用药指南, 使更多的 AIH-PBC OS 患者从中获益。

#### 参考文献

- [1] Boberg, K.M., Chapman, R.W., Hirschfield, G.M., *et al.* (2011) Overlap Syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) Position Statement on a Controversial Issue. *Journal of Hepatology*, **54**, 374-385. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.09.002>
- [2] 尤红, 段维佳, 李淑香, 等. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 35-41.
- [3] Pells, G., Mellis, G.F., Carbone, M., *et al.* (2013) The Impact of Liver Transplantation on the Phenotype of Primary Biliary Cirrhosis Patients in the UK-PBC Cohort. *Journal of Hepatology*, **59**, 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.019>
- [4] Chazouillères, O., Wendum, D., Serfaty, L., *et al.* (1998) Primary Biliary Cirrhosis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome: Clinical Features and Response to Therapy. *Hepatology*, **28**, 296-301. <https://doi.org/10.1002/hep.510280203>
- [5] European Association for the Study of the Liver (2017) EASL Clinical Practice Guidelines: The Diagnosis and Management of Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Hepatology*, **67**, 145-172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
- [6] Zhang, W., De, D., Mohammed, K.A., *et al.* (2018) New Scoring Classification for Primary Biliary Cholangitis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *Hepatology Communications*, **2**, 245-253. <https://doi.org/10.1002/hep4.1148>
- [7] Schulz, L., Sebode, M., Weidemann, S.A., *et al.* (2018) Variant Syndromes of Primary Biliary Cholangitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **34-35**, 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.06.003>
- [8] Yang, F., Wang, Q., Bian, Z., *et al.* (2015) Autoimmune Hepatitis: East Meets West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **30**, 1230-1236. <https://doi.org/10.1111/jgh.12952>
- [9] Wang, Q., Selmi, C., Zhou, X., *et al.* (2013) Epigenetic Considerations and the Clinical Reevaluation of the Overlap Syndrome between Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis. *Journal of Autoimmunity*, **41**, 140-145. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.10.004>
- [10] Kuiper, E.M., Zondervan, P.E. and Van Buuren, H.R. (2010) Paris Criteria Are Effective in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **8**, 530-534. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.03.004>
- [11] 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.
- [12] Lohse, A.W. (2011) Recognizing Autoimmune Hepatitis: Scores Help, but No More. *Journal of Hepatology*, **54**, 193-194. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.013>
- [13] Wang, K., Li, Y., Pan, J., *et al.* (2022) Noninvasive Diagnosis of AIH/PBC Overlap Syndrome Based on Prediction Models. *Open Medicine (Warsaw, Poland)*, **17**, 1550-1558. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0526>

- [14] Dalekos, G.N., Koskinas, J. and Papatheodoridis, G.V. (2019) Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. *Annals of Gastroenterology*, **32**, 1-23.
- [15] 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>
- [16] Yang, F., Wang, Q., Wang, Z., et al. (2016) The Natural History and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis with Clinical Features of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **50**, 114-123. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8516-5>
- [17] 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>
- [18] Zhang, H., Yang, J., Zhu, R., et al. (2015) Combination Therapy of Ursodeoxycholic Acid and Budesonide for PBC-AIH Overlap Syndrome: A Meta-Analysis. *Drug Design, Development and Therapy*, **9**, 567-574. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S74515>
- [19] Ozaşlan, E., Efe, C., Heurgue-Berlot, A., et al. (2014) Factors Associated with Response to Therapy and Outcome of Patients with Primary Biliary Cirrhosis with Features of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **12**, 863-869. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.021>
- [20] Freedman, B.L., Danford, C.J., Patwardhan, V., et al. (2020) Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 1449. <https://doi.org/10.3390/jcm9051449>
- [21] Zhang, H., Li, S., Yang, J., et al. (2015) A Meta-Analysis of Ursodeoxycholic Acid Therapy versus Combination Therapy with Corticosteroids for PBC-AIH-Overlap Syndrome: Evidence from 97 Monotherapy and 117 Combinations. *Przegląd Gastroenterologiczny*, **10**, 148-155. <https://doi.org/10.5114/pg.2015.51187>
- [22] Tannous, M.M., Cheng, J., Muniyappa, K., et al. (2011) Use of Tacrolimus in the Treatment of Autoimmune Hepatitis: A Single Centre Experience. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **34**, 405-407. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04749.x>
- [23] Aqel, B.A., Machicao, V., Rosser, B., et al. (2004) Efficacy of Tacrolimus in the Treatment of Steroid Refractory Autoimmune Hepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **38**, 805-809. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000139050.67178.be>
- [24] Than, N.N., Wiegard, C., Weiler-Normann, C., et al. (2016) Long-Term Follow-Up of Patients with Difficult to Treat Type 1 Autoimmune Hepatitis on Tacrolimus Therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **51**, 329-336. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1095351>
- [25] Terziroli Beretta-Piccoli, B., Mieli-Vergani, G. and Vergani, D. (2017) Autoimmune Hepatitis: Standard Treatment and Systematic Review of Alternative Treatments. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 6030-6048. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6030>
- [26] Haridy, J., Nicoll, A. and Sood, S. (2018) Methotrexate Therapy for Autoimmune Hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 288-289. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.07.003>
- [27] Hindorf, U., Jahed, K., Bergquist, A., et al. (2010) Characterisation and Utility of Thiopurine Methyltransferase and Thiopurine Metabolite Measurements in Autoimmune Hepatitis. *Journal of Hepatology*, **52**, 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.10.004>
- [28] Pares, A., Shiffman, M., Vargas, V., et al. (2020) Reduction and Stabilization of Bilirubin with Obeticholic Acid Treatment in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Liver International*, **40**, 1121-1129. <https://doi.org/10.1111/liv.14429>
- [29] Bowlus, C.L., Pockros, P.J., Kremer, A.E., et al. (2020) Long-Term Obeticholic Acid Therapy Improves Histological Endpoints in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 1170-1178e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.050>
- [30] Zhang, Y., Li, S., He, L., et al. (2015) Combination Therapy of Fenofibrate and Ursodeoxycholic Acid in Patients with Primary Biliary Cirrhosis Who Respond Incompletely to UDCA Monotherapy: A Meta-Analysis. *Drug Design, Development and Therapy*, **9**, 2757-2766. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S79837>
- [31] Corpechot, C., Chazouilleres, O., Rousseau, A., et al. (2018) A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 2171-2181. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714519>
- [32] Liberal, R., De Boer, Y.S. andrade, R.J., et al. (2017) Expert Clinical Management of Autoimmune Hepatitis in the Real World. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **45**, 723-732. <https://doi.org/10.1111/apt.13907>
- [33] Chung, Y., Rahim, M.N., Graham, J.J., et al. (2021) An Update on the Pharmacological Management of Autoimmune Hepatitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **22**, 1475-1488. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1895747>

- 
- [34] Burak, K.W., Swain, M.G., Santodomingo-Garzon, T., *et al.* (2013) Rituximab for the Treatment of Patients with Autoimmune Hepatitis Who Are Refractory or Intolerant to Standard Therapy. *Canadian Journal of Gastroenterology*, **27**, 273-280. <https://doi.org/10.1155/2013/512624>
- [35] Than, N.N., Hodson, J., Schmidt-Martin, D., *et al.* (2019) Efficacy of Rituximab in Difficult-to-Manage Autoimmune Hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Reports*, **1**, 437-445. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.10.005>
- [36] Weiler-Normann, C., Schramm, C., Quaas, A., *et al.* (2013) Infliximab as a Rescue Treatment in Difficult-to-Treat Autoimmune Hepatitis. *Journal of Hepatology*, **58**, 529-534. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.010>
- [37] Chatrath, H., Allen, L. and Boyer, T.D. (2014) Use of Sirolimus in the Treatment of Refractory Autoimmune Hepatitis. *The American Journal of Medicine*, **127**, 1128-1131. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.06.016>
- [38] Ytting, H. and Larsen, F.S. (2015) Everolimus Treatment for Patients with Autoimmune Hepatitis and Poor Response to Standard Therapy and Drug Alternatives in Use. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **50**, 1025-1031. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.998271>
- [39] Heneghan, M.A., Yeoman, A.D., Verma, S., *et al.* (2013) Autoimmune Hepatitis. *The Lancet*, **382**, 1433-1444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62163-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62163-1)
- [40] Halliday, N., Dyson, J.K., Thorburn, D., *et al.* (2020) Review Article: Experimental Therapies in Autoimmune Hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **52**, 1134-1149. <https://doi.org/10.1111/apt.16035>
- [41] Aguilar, M.T. and Carey, E.J. (2018) Current Status of Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. *Clinical Liver Disease*, **22**, 613-624. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.011>
- [42] 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>
- [43] Van Gerven, N.M., Verwer, B.J., Witte, B.I., *et al.* (2013) Relapse Is Almost Universal after Withdrawal of Immunosuppressive Medication in Patients with Autoimmune Hepatitis in Remission. *Journal of Hepatology*, **58**, 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.009>