

# 自身免疫重叠综合征

陈 嵩, 王宇明

陈嵩, 王宇明, 第三军医大学西南医院全军感染病研究所 重庆市 400038  
通讯作者: 王宇明, 400038, 重庆市, 第三军医大学西南医院全军感染病研究所.  
wym417@mail.tmmu.com.cn  
电话: 023-68754475  
收稿日期: 2005-05-23 接受日期: 2005-06-13

## 摘要

自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases)是指由于机体的自身免疫反应攻击肝组织而非病毒感染所致肝病, 主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)及原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC), 前者主要表现为肝细胞炎症坏死、后者主要表现为肝内胆汁淤积。自身免疫性肝病的表现有时不典型或相互重叠, 给临床诊断和治疗带来困难, 称为自身免疫重叠综合征(autoimmune overlap syndromes), 是指 AIH、PBC、PSC 相互重叠。自身免疫重叠综合征诊断应包括对临床、血清学、影像学及组织学等的综合分析。目前对自身免疫重叠综合征的解释: (1)当综合标准提示三种自身免疫性肝病, 单项指标缺乏特异性时, 提示重叠综合征; (2)自身免疫性胆管炎(autoimmune cholangitis, AIC)为 AIH 加胆汁淤积, 他不是一个独立疾病, 应考虑为抗线粒体抗体(AMA)阴性的 PBC, 宜按 PBC 治疗; (3)部分重叠综合征仅系疾病早期表现, 以后可呈现某一种自身免疫性肝病; (4)伴有界面性肝炎的 PBC 或 PSC 可用免疫抑制剂加熊去氧胆酸治疗, 前者无效则应撤除, 以免产生骨骼脱钙。

陈嵩, 王宇明. 自身免疫重叠综合征. 世界华人消化杂志 2005;13(15):1875-1878  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1875.asp>

## 0 引言

临床上有些患者表现自身免疫性肝病的特点, 但尚未达到自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)或原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)的诊断标准。这类疾病被命名为自身免疫重叠综合征(autoimmune overlap syndromes)。另外, 有些患者虽不能诊断 AIH, 但有提示性发现, 包括自身免疫性胆管炎和原因不明的慢性肝炎。这些情况普遍缺乏确定的定义和治疗方案, 但必须被充分认识, 不致与传统疾病混淆。现就自身免疫重叠综合征的研究进展综述如下。

## 1 自身免疫性肝病的分类

自身免疫性肝病是指那些以血生化、影像学和组织学证实的以肝炎(AIH)或胆管炎(PBC和PSC)为主要特征的疾

病。胆汁性肝病包括PBC和PSC。AIH依靠血清自身抗体不同分为三种类型。I型表现为抗核抗体(ANA)和抗平滑肌抗体(ASMA)阳性; II型为抗肝肾微粒体抗体1(抗-LKM1)阳性, 而ANA和ASMA阴性<sup>[1]</sup>, 约20%病例上述抗体均阴性<sup>[2]</sup>; III型表现为抗可溶性肝抗原抗体(抗-SLA)阳性<sup>[3]</sup>。抗唾液酸糖蛋白受体抗体(抗-ASGPR)对三种类型AIH无特异性<sup>[4]</sup>。由于自身免疫性肝病的临床症状与病毒原因所致肝病相比并无突出特征, 其诊断主要依据特异性血生化、自身抗体及肝组织学特征。然而, 这些检查方法的敏感性或特异性不尽相同, 一些患者不可避免表现某种条件不完全或两种条件重叠的诊断依据。因此, 在讨论自身免疫重叠综合征前, 有必要对各种自身免疫性肝病的特征作一阐述。

1.1 自身免疫性肝炎 AIH多发于女性, 男女之比为1:4, 有10-30岁及40岁以上2个发病年龄高峰, 又被称为“狼疮性肝炎”。国际AIH小组新修定了AIH诊断标准和计分系统<sup>[5-6]</sup>。2002年, 美国肝病学会(AASLD)发表的诊疗指南中提出了较为详细的诊断依据, 其要点如下<sup>[7]</sup>: (1)首先除外遗传代谢性疾病( $\alpha$ 1抗胰蛋白酶表型正常、血清铜蓝蛋白水平正常、铁及铁蛋白水平正常)、活动性肝炎病毒感染(无现症甲、乙、丙型肝炎病毒感染的血清标志物)、酒精性或中毒性肝病(每日饮酒量<25 g, 近期末应用肝毒性药物); (2)血清转氨酶(AST、ALT)明显升高、球蛋白、 $\gamma$ 球蛋白或IgG  $\geq 1.5$ 倍正常上限; (3)自身抗体阳性, 如ANA、ASMA、抗-LKM1  $\geq 1:180$ (成人)或 $\geq 1:40$ (儿童), 但抗线粒体抗体(AMA)阴性。也有部分患者抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗可溶性肝/胰抗原抗体(抗-SLA/LP)、抗肝胞质抗原-1抗体(抗-LC-1)或抗-ASGPR阳性; (4)肝脏病理学改变: 界面性肝炎(汇管区和肝实质界面的炎症), 汇管区周围淋巴细胞或浆细胞炎症, 肝细胞形成玫瑰花结(多个肝细胞围绕胆小管)和/或碎屑样坏死, 且无胆管损坏、肉芽肿或提示其他疾病的病变。部分患者有全小叶(acinar)肝炎, 尤其多见于急性起病或皮质类固醇停药后复发的AIH。

1.2 原发性胆汁性肝硬化 PBC是一种慢性破坏性肉芽肿性胆管炎, 主要累及肝内中小胆管。90% PBC患者伴有其他自身免疫性疾病, 如干燥综合征和甲状腺疾病。中老年女性多见, 男女之比为1:9。血清碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ 谷氨酰转肽酶(GGT)升高、AMA阳性是本病的重要特征<sup>[8]</sup>。2000年, AASLD发表的PBC诊断程序为: (1)对于血清ALP升高且无其他原因解释(B超检查胆道系统正常)者,

应测定AMA; (2) 如有胆汁淤积的生化改变(ALP、GGT升高)且无其他原因解释,同时 $\text{AMA} \geq 1:40$ ,则可确诊PBC; (3) 如果血清 $\text{AMA} \geq 1:40$ ,但血清ALP正常,则应每年复查; (4) 对于血清ALP升高无其他原因解释(B超检查胆道系统正常)者,如果血清AMA阴性,则应做ANA、ASMA及免疫球蛋白检查,同时应做肝活检。PBC组织病理学特点为进行性、非化脓性、破坏性胆管炎,其最具诊断意义的改变为小叶间胆管炎、汇管区淋巴细胞聚集甚至形成淋巴滤泡,可有非干酪样肉芽肿形成,最终小叶间胆管消失。

**1.3 原发性硬化性胆管炎** PSC是一种病因不明的慢性胆汁淤积综合征,多发于中青年男性,70%左右的病例合并炎性肠病(主要是溃疡性结肠炎)<sup>[9-10]</sup>。其特征性病理改变为胆管纤维化性炎症,肝内、外胆管可分别或同时受累,部分病例可并发胆管细胞癌<sup>[11]</sup>。通常缺乏具有诊断价值的自身抗体,ANCA阳性支持本病诊断,肝组织病理学检查有助于除外其他病因和进行分期,但诊断本病主要依靠逆行胰胆管造影(ERCP)下的典型改变<sup>[12-13]</sup>。诊断PSC的主要依据: (1) 临床症状、体征和病史(乏力、瘙痒、黄疸、肝脾肿大及炎性肠病的表现); (2) 血清生化改变(ALP升高); (3) 胆管造影有硬化性胆管炎的典型改变(肝内、外胆管狭窄与扩张相间而呈串珠状改变); (4) 除外引起硬化性胆管炎的其他病因(其他胆系肿瘤、结石、创伤、手术史、先天性胆管发育异常)。

## 2 自身免疫重叠综合征的概念和分类

目前,有关自身免疫重叠综合征的诊断标准尚未达成共识。临床医师需要认识两种形式的重叠综合征:一种是交叉(crossover);另一种是真正意义的重叠(true overlap)<sup>[14]</sup>。交叉指患者可能表现最符合某种疾病的诊断标准,同时还伴有另一种疾病的某些特征。例如,PBC表现瘙痒症、胆汁淤积的生化表现及特异组织病理学改变,同时伴ANA和ASMA阳性,而AMA阴性。重叠指患者在同一时段或病程中具备两种疾病的临床表现、血清学及组织学特征;例如,AST、ALT及ALP升高,ANA、AMA和/或ASMA阳性,以及胆管和肝组织学改变。国际AIH小组新修定的AIH诊断计分系统推进了对自身免疫重叠综合征的认识。

**2.1 AIH-PBC重叠综合征** AIH和PBC的重叠综合征既有AIH的临床特点,包括ALT显著升高,高丙种球蛋白血症和血清SMA和/或ANA阳性;还有类似PBC的一些临床特征,如血清AMA阳性和胆汁淤积的生化表现<sup>[15-17]</sup>。组织学特征包括: (1) 各种炎症细胞直接浸润胆管和肝细胞; (2) 与多形性或肉芽肿性胆管炎相关的汇管炎相关的汇管区和汇管区周围淋巴浆细胞浸润和/或胆管消失; (3) 界面炎或与肝细胞肿胀或嗜酸性坏死有关的弥散炎性细胞浸润<sup>[18]</sup>。以肝细胞病变为主的患者比以胆汁淤积为主者更易对皮质类固醇治疗发生应答。

如汇管区炎症和界面炎不伴有明显的弥散性肝炎

(AIH)或胆管减少(PBC),仅依靠组织学检查区分AIH和2期PBC是不可能的。二者有相似的炎症细胞浸润,包括浆细胞成分。需要从实验室和血清学分析找到差异。胆汁淤积(主要是血清ALP水平显著升高)和血清AMA阳性者归为PBC;肝细胞损伤(主要是血清转氨酶水平显著升高),血清AMA、ASMA和抗-LKM1阳性,血清AMA阴性者可归为AIH。有胆汁淤积、肝细胞损伤和自身抗体混合表现的支持重叠综合征的分类。有AIH和PBC重叠综合征的患者按国际AIH小组修订的积分系统计分分值较高。

PBC和AIH重叠综合征的发生原因,可能由于患者具有发生自身免疫性疾病的遗传易感性,正如I型糖尿病和自身免疫性甲状腺疾病通常伴随出现一样。我们研究<sup>[19]</sup>发现,AIH-PBC重叠综合征比单纯PBC患者更易伴随干燥综合征等其他自身免疫性疾病。部分患者的AIH和PBC特征不是同时出现。有些重叠综合征患者先出现PBC特征,数年后再次出现AIH特征;确诊AIH的部分患者可出现PBC特异性AMA;反之,亦可于AMA消失后出现ANA阳性。这提示AIH-PBC重叠综合征有可能是一种病情进展而非重叠性疾病。另有文献报道<sup>[20-21]</sup>,几乎所有AIH和PBC重叠综合征患者均表现AIH相关的HLA-DR单倍型。由于AIH-PBC重叠综合征肝内胆小管损害明显,严格地说其应归于PBC诊断,而广泛的肝炎特征可能与宿主遗传易感性有关。

**2.2 AIH-PSC重叠综合征** AIH-PSC重叠综合征的表现包括血清SMA和/或ANA阳性、界面性肝炎和伴随胆汁淤积生化变化(主要是血清ALP和GGT升高)的高丙种球蛋白血症,常同时伴有结肠炎,组织学特点为纤维替代性胆管炎、胆管消失及汇管区水肿和/或胆汁淤积<sup>[22-25]</sup>。肝内胆管造影的变化和肝外的PSC支持诊断。这些变化并不是诊断的先决条件。因为可能只有小叶内的胆管受累(小胆管PSC)。国际AIH小组制订的积分系统有助于诊断,因为PSC的胆管造影变化和分值可提示可能的或明确的AIH的这种变异。AIH和PSC重叠往往表现有对皮质类固醇治疗和试验性治疗包括短期熊去氧胆酸(UDCA)的抵抗,使二者合用有局限性。

AIH-PSC重叠综合征成年患者与PSC患儿肝组织学改变十分相似<sup>[26-28]</sup>。随访研究<sup>[27]</sup>发现,所有AIH-PSC重叠综合征患者SMA和/或AMA阳性,而仅个别单纯PSC患儿呈阳性。具有PBC影像学和组织学特征患儿中约半数以上IgG增高和SMA或ANA阳性。曾有文献<sup>[28]</sup>报道,自身免疫抗体阳性儿童中半数具有PSC的胆管影像改变。至于PSC患儿易转变为AIH的原因,可能是其免疫系统发育过程中平衡失控所致。

有学者<sup>[29]</sup>认为不管是否呈现界面性肝炎或小叶性肝炎,只要存在确切的胆管影像学改变和胆汁淤积特征,都应将AIH-PSC重叠综合征归于PSC的特殊形式而不是一种新的疾病类型。然而,如果有突出的肝炎表现,应该考虑使用免疫抑制剂治疗。

**2.3 自身免疫性胆管炎** 自身免疫性胆管炎是一个边缘综合

征,以血清ANA和/或SMA阳性、组织学有胆管损伤的证据和缺乏AMA为特征<sup>[30-31]</sup>。胆汁淤积的特点排除了AIH的诊断,缺乏AMA则限制了PBC的诊断。以组织学表现可能无法与PBC鉴别,诊断依靠AMA的缺乏和常规胆管造影。

用国际AIH学组的评分系统打分,自身免疫性胆管炎患者得分低,且用皮质类固醇或UDCA进行试验性治疗的反应与AIH不同。实际上,治疗期间的临床和实验室改善并不与组织学诊断相伴随。这些特点说明自身免疫性胆管炎比AIH更近似于PBC或PSC。

自身免疫性胆管炎是多病因的病变,他不应将其等同于AMA阴性的PBC。组织学发现可以类似PSC或有界面性肝炎和破坏性胆管炎的混合特征。这些表现可以反映同时发生的综合征、各种典型的病变或过渡系统<sup>[32-33]</sup>。AMA阴性与AMA阳性的PBC患者胆管上皮表达丙酮酸盐脱氢酶复合物(M2抗原)的相似性也支持其与PBC的关系。

**2.4 原因不明慢性肝炎** 少数(<15%)成人患者有AIH的临床、实验室和组织学特征,但常见的自身抗体(ANA、ASMA和抗-LKM1)为阴性。现将这些“自身抗体阴性的AIH”定义为原因不明性慢性肝炎<sup>[6]</sup>。明显的血清转氨酶异常、高丙种球蛋白血症、血清IgG水平升高、汇管区、界面和小叶炎症、有或无汇管区浆细胞浸润是这种综合征的典型表现。AIH的人类白细胞抗原(HLA)易感性因素(HLA-DR3、DR4)在AIH和原因不明慢性肝炎同样常见,并对皮质类固醇治疗都有反应。这些患者也许是传统血清学检测不出的AIH患者。随后的SMA和/或ANA的表达或某些新的自身抗体如抗SLA/LP的阳性表达最终决定了其自身免疫的性质。重要的是,必须把原因不明性慢性肝炎与原因不明性肝硬化区别开来,后者是典型的进展性、不活跃的、性质不明的疾病。

### 3 自身免疫重叠综合征的治疗

对于肝组织有中度以上炎症坏死、血清AST高于10倍正常上限或5倍正常上限和 $\gamma$ 球蛋白2倍正常上限者,应该使用肾上腺皮质激素治疗<sup>[7]</sup>。2002年,AASLD推荐治疗方案为:(1)单用泼尼松疗法:第1 wk泼尼松60 mg/d,第2 wk 40 mg/d,第3 wk、第4 wk 30 mg/d,第5 wk以后,20 mg/d维持治疗;(2)泼尼松和硫唑嘌呤联合疗法:将上述泼尼松剂量减半,同时每日服硫唑嘌呤50 mg。一般开始治疗后数日至数周后,血液生化指标即开始有明显改善,但肝脏组织学改善要晚3-6 mo。即使经过2 a激素治疗达到缓解(包括组织学恢复正常),在停药后仍有较多患者复发,因此不宜过早停药。应采取相应措施防治消化性溃疡、高血压、糖尿病及骨质疏松等副作用。

UDCA是惟一经随机双盲临床试验证实对PBC有效的药物<sup>[34-35]</sup>,能有效改善肝功能,延缓门脉高压发生,延长生存期或肝移植前期。还有研究发现<sup>[36-37]</sup>,UDCA在改善肝功能的同时,可引起AMA滴度降低、血浆免疫球蛋白下降及一些免疫标志物的减少。UDCA的具体作用机制不

明,可能与细胞保护、调节免疫抑制和抑制胆盐引起的细胞毒性三方面因素有关。AASLD推荐的UDCA剂量为每日13-15 mg/kg,分2-3次口服。治疗有效的标志为血浆ALP在6 mo内明显下降。因为UDCA并不能去除PBC的病因,因此需要终生治疗或直到肝移植。本药几无副作用,仅部分患者在开始服用时有轻度腹泻。UDCA无论对AMA阴性还是阳性PBC的疗效均无明显差别。对于AIH-PBC重叠综合征,可使用UDCA加肾上腺皮质激素治疗<sup>[15-16]</sup>。环孢霉素A、6-巯基嘌呤、环磷酰胺等也被用于肾上腺皮质激素无应答者,但他们的确切疗效有待评估。

PSC的药物治疗和PBC基本相同。已有多项较大样本的随机对照临床研究<sup>[22-24]</sup>表明,UDCA每日13-15 mg/kg能够明显降低血清ALP、GGT、转氨酶及胆红素水平。对于AIH-PSC重叠综合征患者,可考虑加用肾上腺皮质激素或其他免疫抑制剂,但是这种联合疗法的确切疗效尚未最后确定。对于合并胆管严重狭窄者,应做活检或细胞学刷检,并测定CA 19-9等肿瘤标志物,以除外胆管癌;同时应清除胆道泥沙并做气囊扩张。对于反复出现严重狭窄的患者,于气囊扩张后短期放置胆道内支架(2-3 wk)可能会提高疗效。

对于AIH、PBC及PSC晚期患者,原位肝移植是唯一有效的治疗方法,术后1 a生存率可达90%,5 a生存率可达83-92%,10 a生存率可达75%<sup>[36-39]</sup>。但有炎性肠病的PSC患者在肝移植术后,发生结、直肠癌的危险性并未降低。

总之,大部分AIH的肝功能指标与免疫学标志之间关系密切。但这种关系在重叠综合征患者中并不十分显著。根据目前有关自身免疫重叠综合征的研究资料,至少可以得出以下结论:(1)结合血生化、组织学、免疫学及胆管影像学诊断标准,可以明确三种主要自身免疫性肝病。虽然每项标准对自身免疫性肝病的诊断缺乏特异性,但可为重叠综合征的诊断提供有价值的证据;(2)自身免疫性胆管炎不能称为一种独立的疾病,而应被考虑为AMA阴性的PBC,并按PBC进行治疗;(3)界面性肝炎是AIH的诊断标准之一,但部分PBC和PSC也存在这种特征。当此种表现非常突出,应考虑有AIH重叠。由于PBC或PSC伴有明显界面性肝炎患者对皮质激素治疗有一定疗效,目前主张这类患者应该接受UDCA加皮质激素联合治疗;然而,如果使用激素无明显疗效,不应延长激素的使用时间,以免产生骨质疏松等副作用。

### 4 参考文献

- 1 McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:317-324
- 2 McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002;6: 605-621
- 3 Diamantis I, Boumpas DT. Autoimmune hepatitis: evolving concepts. *Autoimmunity Rev* 2004;3:207-214
- 4 Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 2004;3:61-69

- 5 Baragiotta A, James OFW, Craig W, Mitchison H, Burke D, Bateson M, Trewby P, Macklon A, Bassendine MF. Autoimmune hepatitis (AIH): clinical spectrum of disease defined by revised international autoimmune hepatitis group (IAHG) scoring system. *J Hepatol* 2002;36:261
- 6 Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938
- 7 Czaja AJ, Freese DK; American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-497
- 8 Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Yamashiro T, Maeshiro T, Kobashigawa K, Kinjo F, Saito A, Zukeran H, Nakanuma Y, Ohba K. Epidemiology of primary biliary cirrhosis among women with elevated  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase levels in Okinawa, Japan. *Hepatol Res* 2003;26:330-336
- 9 Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis as an autoimmune disease: pros and cons. In: Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U, eds. Immunology and liver. *Dordrecht: Kluwer Academic Publishers* 2000:279-287
- 10 Wiencke K, Louka AS, Spurkland A, Vatn M, Schrumpf E, Boberg K; IBSEN study group. Association of matrix metalloproteinase-1 and -3 promoter polymorphisms with clinical subsets of Norwegian primary sclerosing cholangitis patients. *J Hepatol* 2004;41:209-214
- 11 Portmann BC. Primary biliary cirrhosis and sclerosing cholangitis. *Curr Diag Pathol* 2002;8:133-143
- 12 Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, Broomé U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J Hepatol* 2005;42:252-256
- 13 Macchi V, Floreani A, Marchesi P, Pasini R, Zuliani M, Feltrin GP, De Caro R, Miotto D. Imaging of primary sclerosing cholangitis: preliminary results by two new non-invasive techniques. *Dig Liver Dis* 2004;36:614-621
- 14 Hubscher SG. Pathology of vanishing bile duct syndromes. In: Neuberger J, ed. Primary Biliary Cirrhosis. *Eastbourne: West End Studios* 2000:41-52
- 15 Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191-1197
- 16 Villamil AG, Welz G, Bandi JC, Mullen E, Galdame OA, Bustos GD, Gadano AC. Overlap syndrome AIH-PBC: Prevalence, long term evolution and prognostic factors. *J Hepatol* 2004;40:S163
- 17 Weyman RL, Voigt M. Consecutive occurrence of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2001;96:585-587
- 18 Findor JA, Sorda JA, Gonzalez E, Daruich JR. Overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003;38:S206
- 19 朱刚剑, 陈嵩, 毛青, 王宇明. 原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性肝炎重叠综合征的临床与病理分析. *中华肝胆病杂志* 2005;13:6-8
- 20 Djilali-Saiah I, Renous R, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. Linkage disequilibrium between HLA class II region and autoimmune hepatitis in pediatric patients. *J Hepatol* 2004;40:904-909
- 21 Czaja AJ, Santrach PJ, Paula J, Breannndan-Moore S. Shared genetic risk factors in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:140-147
- 22 Liana G, Speranta I, Cristian G, Razvan I, Iulia S, Roxana V, Gabriel B, Iuliana P, Cristina T. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:585-592
- 23 Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003;98:1155-1158
- 24 Abdo AA, Bain VG, Kichian K, Lee SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: A sequential syndrome. *Hepatology* 2002;36:1393-1399
- 25 Arndt V, Heiner W, Michaelp M, Christianp S. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl 3):S389-S398
- 26 Feldstein AE, Angulo P, El-Youssef M, Freese D, Lindor K, Perrault J. Overlap with autoimmune hepatitis in pediatric patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:S262
- 27 Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553
- 28 Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, Baldo V. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1516-1522
- 29 Feldstein AE, Angulo P, El-Youssef M, Freese D, Lindor K, Perrault J. Overlap with autoimmune hepatitis in pediatric patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:S262
- 30 Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994-1002
- 31 马安林, 王泰岭. 自身免疫性胆管炎. *中华肝胆病杂志* 2004;12:703-704
- 32 Agarwal K, Jones DE, Watt FE, Burt AD, Floreani A, Bassendine MF. Familial primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Dig Liver Dis* 2002;34:50-52
- 33 Kacar S, Kosar Y, Parlak E, Erden E, Sasmaz N, Oguz P, Disibeyaz S, Alkim H. The features of autoimmune cholangitis. *J Hepatol* 2000;32:S219
- 34 Eriksson LS, Olsson R, Glauman H, Prytz H, Befrits R, Ryden BO, Einarsson K, Lindgren S, Wallerstedt S, Weden M. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:179-186
- 35 Chan CW, Papatheodoridis GV, Goulis J, Burroughs AK. Ursodeoxycholic acid and histological progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1094-1095
- 36 Itakura J, Izumi N, Nishimura Y, Inoue K, Ueda K, Nakanishi H, Tsuchiya K, Hamano K, Asahina Y, Kurosaki M, Uchihara M, Miyake S. Prospective randomized crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2004;29:216-222
- 37 Poupon RE, Lindor KD, Parés A, Chazouillères O, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:12-16
- 38 Koulentaki M, Moschandrea J, Dimoulis PH, Hatzikostas K, Skordilis P, Kouroumalis E. Ursodeoxycholic acid (UDCA) increases survival of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune cholangitis (AIC) patients. *J Hepatol* 2002;36:S57
- 39 Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC. Liver transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt-UNOS liver transplant registry. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. Clinical transplants 1998. *Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratories* 1999:17-37