

自身免疫性肝炎的研究进展

黄颖秋

■背景资料

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是由自身免疫介导的肝实质炎症性病变,以高丙种球蛋白血症、血清自身抗体阳性、组织学示界面性肝炎以及对免疫抑制剂应答为特征。近年来,随着对AIH的认识加深以及自身抗体的检测和肝活检的广泛开展, AIH的检出率不断增加,其发病率也呈逐年上升趋势, AIH已成为新的研究热点。

黄颖秋, 中国医科大学第五临床学院, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科 辽宁省本溪市 117000

黄颖秋, 主任医师, 教授, 研究生导师, 主要从事胃肠道动力疾病、消化系统肿瘤及肝硬化的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文由黄颖秋独立完成。

通讯作者: 黄颖秋, 教授, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科。

huangyingqiu_bx@126.com

电话: 0414-2215137

收稿日期: 2013-08-11 修回日期: 2013-09-06

接受日期: 2013-09-13 在线出版日期: 2013-11-28

Advances in research of autoimmune hepatitis

Ying-Qiu Huang

Ying-Qiu Huang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group); the Fifth Clinical College of China Medical University, Benxi 117000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ying-Qiu Huang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group), 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. huangyingqiu_bx@126.com

Received: 2013-08-11 Revised: 2013-09-06

Accepted: 2013-09-13 Published online: 2013-11-28

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory disease of the liver triggered by an immune-mediated attack, characterized by the presence of hypergammaglobulinemia, serum autoantibodies, interface hepatitis on histological examination, and good response to immunosuppressive therapy. In this article, we will review the role of genetic susceptibility, inducing factors, molecular mimicry, liver injury, and immune regulation imbalance in the pathogenesis of AIH. In addition, this article systematically describes the advances in research of AIH in terms of clinical features, serological characteristics, histologic features, diagnosis and therapy.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune liver disease; Autoimmune hepatitis; Genetic susceptibility; Molecular mimicry; Immunoregulation; Diagnosis; Therapy

Huang YQ. Advances in research of autoimmune hepatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(33): 3670-3677 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3670.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i33.3670>

摘要

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是免疫介导的肝脏慢性炎症性疾病,以血清高球蛋白血症、自身抗体阳性、组织学示界面性肝炎以及对免疫抑制剂治疗应答为特征。本文系统阐述了遗传易感性、诱发因素、分子模拟、肝细胞损伤及免疫调节失衡在AIH发病机制中的作用。此外,本文还详尽阐述了AIH的临床特征、血清学特征、组织学特征、诊断以及治疗领域的最新研究进展。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 自身免疫性肝病; 自身免疫性肝炎; 遗传易感性; 分子模拟; 免疫调节; 诊断; 治疗

核心提示: 本文阐述了遗传易感性、分子模拟及免疫调节在自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)发病机制中的作用,对基础研究有重要参考价值,本文重点阐述了AIH的诊断和治疗进展,对临床工作有指导意义。

黄颖秋. 自身免疫性肝炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(33): 3670-3677 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3670.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i33.3670>

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种免疫介导的肝实质损害,多发于女性,以转氨酶和免疫球蛋白G(IgG)升高,血清自身抗体阳性,界面性肝炎以及对免疫抑制剂应答为特征^[1],常以急性或慢性形式发病^[2]. AIH与原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)^[3]及原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)^[4]统称为自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)^[5]. AIH发病率较低,目前尚无确

■同行评议者

王怡, 主任医师, 天津市传染病医院, 天津市肝病研究所

切的流行病学资料, 随着简化版国际自身免疫性肝炎小组(international autoimmune hepatitis group, IAIHG)评分系统的应用以及血清自身抗体检测和肝活检的普遍开展, AIH的检出率显著提高, AIH的发病率也呈逐年上升趋势. AIH对免疫抑制剂的依从性较好, 采用标准化的免疫抑制剂治疗可阻断AIH进展, 诱导缓解并提高长期生存率^[1], 少数对激素无应答者可至肝硬化或肝衰竭而需肝移植治疗^[2]. AIH的发病机制尚不十分清楚, 可能与遗传易感性、分子模拟机制以及免疫调节机制缺陷有关^[6]. 近年来, AIH已引起国内外学者的关注, 基础与临床研究也取得长足进步, 本文就AIH的最新研究进展概述如下.

1 发病机制

1.1 遗传易感性 Czaja等^[7]认为, 因同一国家或不同国家间存在种族差异, AIH可有不同的临床表现和预后, 这些差异也可能反映AIH具有不同的遗传易感性. Geylan Güleç等^[8]对32例土耳其的AIH患儿研究显示, AIH患者的HLA-A24.9、-A26、-A32、-B38、-B51、-DRB1*04、-DRB1*07、-DRB1*11、-DRB1*15、-DRB1*14、-DR11.5频率显著高于健康对照组. I型AIH的易感性与HLA-A24.9、-A26、-A32、-DRB1*15显著相关, II型AIH的易感性与HLA-A26、-B51、-B38、-DRB1*11显著相关, 未分型AIH则与HLA-A32、-DRB1*04显著相关. Oliveira等^[9]研究发现, AIH的遗传易感性与HLA-DRB1等位基因密切相关, 在欧洲和北美人群中, I型AIH与HLA-DRB1*0301、-DRB3*0101、-DRB1*0401等位基因相关, II型AIH与-DRB1*0301或-DRB1*07相关. 在巴西, I型AIH的易感等位基因主要为-DRB1*1301, 其次为-DRB1*0301. 除上述HLA基因外, Tang等^[10]认为, 至少还有6个非HLA基因(*CTLA-4*、*Fas*、*TNF-α*、*TGF-β1*、*TBX21*、*VDR*)与中国人的AIH遗传易感性有关. 但国外的某些结果却大相径庭. van Gerven等^[11]对672例荷兰的AIH患者研究发现, *CTLA-4*+49 A/G等位基因的多态性与AIH的易感风险及疾病严重程度无关. Agarwal等^[12]研究显示, *Fas*基因-670位点的多态性并不影响AIH的易感性, 但可能影响肝硬化的早期发生. Paladino等^[13]发现, 儿童和成人AIH患者*TGF-β1*基因多态性的位点并不一样, 从而导致二者的临床表现和预后不同. Chen等^[14]研究证实, *TBX21*启动子T-1993C的基因多态性影响

I型AIH的遗传易感性. Smyk等^[15]推测, *VDR*可能与AIH的易感性有关. 总之, Ferri Liu等^[16]认为, 在欧洲和北美人群中, *HLA-DRB1*基因位点影响I型AIH的易感性, 其主要等位基因编码为HLA-DR3(DRB1*03)和HLA-DR4(DRB1*04), 而HLA-DRB1*1301则主要与儿童的AIH易感性相关.

1.2 诱发因素 研究表明, 多种病毒和药物可诱发AIH^[1]. 有报道显示, 甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)^[17]、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)^[18]、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)^[19]、戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)^[20]、艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)^[21]、Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)^[22]、细小病毒B19(parvovirus B19)^[23]及巨细胞病毒(cytomegalo virus, CMV)^[24]感染均可诱发AIH. 除此之外, Efe^[25]认为, 用于治疗类风湿性关节炎的生物制剂肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)阻滞剂, 包括英夫利昔单抗(infliximab)、依那西普(etanercept)及阿达木单抗(adalimumab)可能为诱发AIH的潜在致病因素. 最近, Dang等^[26]报道1例应用英夫利昔单抗治疗银屑病而导致AIH的病例证明了上述推测. 此外, 呋喃妥因(nitrofurantoin)^[27]、雷美替胺(ramelteon)^[28]也可诱发AIH. Barski等^[29]研究显示, 某些中草药成分也能损伤肝细胞, 触发自身免疫反应导致AIH. 最近, Wang等^[30]应用黄芩(*scutellaria baicalensis*, Sb)和/或柴胡(*bupleurum chinense*, Bc)药草提取物对C57BL/6J小鼠予腹腔内注射(1 mg/kg) 4或8 wk后发现, Sb或Bc诱发了AIH样小鼠模型. 提示Sb或Bc可以触发机体的免疫反应. 此外, von Felden等^[31]报道, 摄入含有葡萄糖胺和硫酸软骨素的营养补充品可导致严重的AIH. Liberal等^[1]认为, 尽管一些药物可成为AIH的诱发因素, 但药物引起的AIH一般不需要长期的免疫抑制剂治疗.

1.3 分子模拟机制 分子模拟是指侵入机体的外源性病原体的抗原表位与人体组织蛋白的抗原表位相同或相似, 致使机体免疫系统在清除外源性病原体的同时会攻击与之结构相似的自体成分, 导致组织和器官损害, 从而诱发自身免疫性疾病^[1]. Liberal等^[1]认为, 大约10%的HCV患者血清抗肝肾微粒体-1(liver kidney microsomal type 1, LKM-1)抗体阳性, 而HCV和LKM-1抗体的靶向抗原具有高度同源的氨基酸序列, 提示存在分子模拟. CYP2E1、CYP2D6均为细胞色素

■研究前沿

CYP2D6为AIH的确切抗原, 而CY-P2D6217-260及CYP2D6305-348为AIH的抗原表位. 据此, CY-P2D6小鼠可作为研究AIH的最好模型, 以此模型研究Tregs, 为探讨自体同源抗原特异性Tregs的移植治疗提供了充足的实验依据.

■ 相关报道

Weiler-Normann等对11例难治性AIH患者采用英夫利昔治疗后发现, 8例患者转氨酶恢复正常, 6例IgG降至正常, 5例肝组织学炎症得以改善。提示英夫利昔单抗治疗难治性AIH效果显著。

P450的家族成员, 位于肝表面^[32,33], CYP2E1的基因多态性能改变其编码酶的表达和活性^[32]。诱发AIH的关键是破坏免疫耐受, 激活体内的自身免疫反应^[32]。Ehser等^[34]发现, 自身/非自身分子模拟而非分子特性是破坏肝脏T细胞免疫耐受的先决条件。Sutti等^[32]采用基因定点突变和分子模拟技术研究发现, CYP2E1(324-346)肽与HCV的NS5b蛋白的2个序列NS5b(438-449)和NS5b(456-465)高度同源。CYP2E1与HCV-NS5b蛋白特异序列间的交叉反应促使CYP2E1表面靶向抗原表位的自身抗体产生, 从而引起肝损伤。II型AIH的自身抗原为CYP2D6, 而主要与之反应的自身抗体LKM-1为II型AIH的标志物^[33]。Hintermann等^[33]对AIH患者和CYP2D6小鼠模型的研究支持分子模拟可能作为AIH启动机制这一概念。抗可溶性肝抗原/肝-胰抗原(soluble liver antigen/liver-pancreas, SLA/LP)抗体被认为是AIH的高特异性诊断标志物, SLA/LP与病毒/细菌抗原间的分子模拟可能涉及AIH的致病机制^[35]。Paiardini等^[35]研究发现, SLA/LP免疫显性区域与立克次氏体PS120表面抗原区域间的结构相似性非常显著, SLA/LP自身表位与相应的立克次氏体序列等位基因HLA-DRB1*03:01间的相互作用已被模拟。HLA-DRB1*03:01与PS120间相互作用的“热点”位于P4结合位点, 以赖氨酸(71位点的HLA蛋白)和谷氨酸(795位点的PS120肽)盐桥来代表。此研究表明, 分子模拟机制可触发AIH, CD4⁺ T细胞识别的SLA/LP肽的确可与外源性立克次氏体抗原交叉反应, 对71位点重要性的分子解释在于HLA-DRB1*03:01等位基因对AIH的易感性, 此位点正电荷的缺乏可以阻止HLA等位基因与外源性肽结合及触发分子模拟事件。

1.4 肝细胞损伤机制 肝脏是拥有自身防御机制的特殊淋巴器官, 容易感染病毒和引发自身免疫性疾病^[36]。涉及抵抗外来毒素和致病因子这一免疫机制的所有成分细胞包括肝细胞、枯否细胞、内皮细胞、肝星状细胞、自然杀伤细胞、自然杀伤T细胞和树突状细胞^[36]。肝脏的第一道防线是先天性免疫, 即使是药物性肝损伤也涉及先天性免疫^[36]。自然杀伤细胞和自然杀伤T细胞激活, 主要经Fas和FasL通路诱导肝细胞损伤^[36]。AIH是免疫介导肝损伤的一个范例, 有一个特殊并非特异的组织病理学改变^[36]。主效应淋巴细胞属于CD8亚群, 具有抗原特异性, 而此机制似乎被调节性T细胞抑制^[36]。Liberal等^[1]认为, 抗原

提呈细胞(antigen presenting cell, APC)提呈抗原肽, 以抗原肽-MMC经典II类分子复合物形式表达于APC表面, 通过T细胞以及表达于APC表面的多种协同刺激分子的共同刺激, CD4辅助T细胞(Th0)进一步分化, 并在白介素6(interleukin 6, IL-6)、IL-1 β 的介导下分化为具致病性的Th17细胞, 释放IL-17。Th17细胞可促进肝细胞分泌IL-6, 后者再促使Th17细胞加速分泌IL-17。Th0在IL-12的介导下分化为Th1细胞, 后者释放干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和IL-2。IFN- γ 可诱导单核细胞分化, 激活CD8⁺杀伤性T细胞并增加NK细胞的杀伤能力。在IFN- γ 介导下肝细胞上调MMC-I类复合物的表达, 并诱导MMC II类复合物在肝细胞异常表达。Th0在IL-4的介导下分化为Th2细胞, 释放IL-13、IL-4及IL-10, 从而促进B细胞成熟, 并产生自身抗体。后者进一步参与抗体介导的细胞毒作用及促进复合物的形成。Hintermann等^[37]对II型AIH的CYP2D6小鼠模型研究发现, 小鼠的慢性肝炎过程伴随着CYP2D6的特异性抗体产生以及细胞内的浸润。CYP2D6-依赖的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)慢性激活不仅导致细胞外基质沉淀增加, 也使主要存在于肝包膜及其下面的 α -平滑肌肌动蛋白表达升高。腺病毒Ad-2D6的感染途径显著影响炎症性单核细胞、NK细胞以及CYP2D6-特异性T细胞的活化和迁徙(trafficking)。Ad-2D6的腹腔感染能引起肝包膜下的纤维化和持续的炎症性单核细胞聚集。相比之下, 静脉内的感染可导致肝实质内CYP2D6-特异性CD4⁺ T细胞的积聚, 并诱导强烈的NK细胞应答以防止慢性HSC激活和纤维化。总之, Hintermann等^[37]推测, 炎症的起始部位以及自身抗原的表达引起特异性的细胞内迁徙(trafficking)和活化, 从而导致了II型AIH样的肝损伤和纤维化结果。Assis等^[38]对巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)及其受体CD74在AIH及PBC中的作用评估发现, AIH及PBC患者循环血清及肝组织中的MIF表达均高于健康对照组, PBC的CD74水平显著高于AIH, 而HSC释放的MIF受体CD74与MIF结合能中和其信号转导活性, 提示AIH与PBC在MIF基因位点存在不同的遗传和免疫致病基础, MIF和CD74可能在AIH的肝损伤机制中起作用。

1.5 免疫调节机制 调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是不同于Th1和Th2的T细胞亚群, 具有免疫调节功能。Liberal等^[1]认为, AIH患者的

Tregs细胞在对CD4和CD8效应细胞的增殖调控中出现障碍, 人体局部的Tregs缺陷可能是导致AIH免疫调节障碍的主要原因。此外, 免疫调节缺陷还涉及效应细胞固有的外周耐受机制。Liberal等^[39]研究发现, AIH患者T细胞表面的抑制性受体T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T cell immunoglobulin and mucin protein 3, Tim-3)的数量减少, 而Tim-3与Tregs表达的半乳凝素9(galectin-9, Gal9)结合可诱导效应细胞的凋亡。此研究表明, CD4⁺ CD25⁺效应细胞表面的Tim-3以及Tregs表达的Gal9的含量降低通过减少效应细胞被Tregs调控以及降低后者的抑制能力致使AIH的免疫调节受损。

Muratori等^[40]认为, CD4⁺ CD25⁺ Tregs和Th17之间的相互影响在AIH的发病机制中起重要作用。Tregs细胞与效应细胞间数量及功能的失衡表明后者似乎是疾病进展的关键^[40]。此外, AIH的肝内微环境中富含IL-6、IL-17、IL-23、IL-1 β 等促炎性细胞因子, 他们在保持和扩充效应细胞以及随后的肝损伤中起关键作用, 而Tregs细胞在此极端的栖息环境中成为最大的弱势群体而被抑制^[40]。Tregs表达CD39, 后者是一种胞外三磷酸核苷双磷酸水解酶, 他可作为Tregs的表面标志来筛选Tregs细胞, CD39⁺ Tregs缺陷可能导致AIH的免疫调节功能受损^[41]。Grant等^[41]研究显示, AIH的CD39⁺ Tregs频率减少, 三磷酸腺苷(ATP)/二磷酸腺苷(ADP)的水解活性有限, 未能抑制效应CD4 T细胞产生IL-17。而且, 这些CD39⁺ Tregs在AIH显示出更多以CD127阳性、IFN- γ 及IL-17增加为特征的促炎症特性。此研究表明, 在AIH中, CD39⁺ Tregs数量减少, 不能充分水解促炎症核苷酸, 不能有效地通过效应CD4 T细胞抑制IL-17产生。基于促炎症因子的攻击, CD39⁺ Tregs显示出可塑性和不稳定性。提示AIH的免疫调节缺陷不仅由于Tregs数量和功能的下降, 而且更在于Tregs转换成效应细胞的增加^[41]。

2 临床特征

Delgado等^[42]研究显示, 在以色列南部地区, AIH的年平均患病率及发病率分别为11.0/10万和0.67/10万, 100例AIH患者中, 女性95例, 男性5例, 平均年龄47.9岁。I型AIH者77例, 肝纤维化及肝硬化者73.3%, AIH的1年和10年预估生存率分别为96.5%和89.7%^[42]。尽管AIH在儿童罕见, 但却是慢性肝病导致肝硬化及肝衰竭的严重病因^[16]。AIH患者常有疲劳、恶心、食欲不振、

黄疸、腹部不适、腹胀、尿黄、肝脾肿大、腹水、瘙痒等症状^[16,43,44], 起病急者病情凶险, Abe等^[45]发现, 41例经肝活检证实的急性I型AIH患者中, 36例为急性重型肝炎, 31.7%的AIH伴有小叶中心性坏死。此外, Abe等^[46]对250例AIH患者研究发现, 51例(20.4%)伴有肝硬化, 当中43例(84.3%)有肝硬化表现, 其余8例(15.7%)于随访期间(平均82.1 mo)进展至肝硬化。Liberal等^[1]认为, 多数AIH患者的临床表现没有特异性, 25%无症状, 30%-40%以急性暴发性肝炎起病, 约1/3 AIH患者确诊时已有肝硬化, 无症状者常于妊娠期间和产后发病, 40%的AIH患者有自身免疫性疾病家族史, 20%的AIH伴有其他自身免疫性疾病。Ohira等^[47]发现, AIH患者的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发病率较病毒性肝炎者罕见, 5.1%的日本AIH患者并发HCC, 且常见于老年肝硬化患者。Czaja^[48]认为, AIH患者的HCC发病率为1%-9%, 瑞典AIH患者的HCC标准化发病率为23.3(95%CI: 7.5-54.3), 新西兰AIH患者的肝胆癌症标准化死亡率为42.3(95%CI: 20.3-77.9)。

3 血清学特征

AIH引起的肝损伤常致肝脏酶学改变, 少数还有淤胆征象。Liberal等^[1]认为, 对于胆汁淤积者, 必需除外是否合并肝外胆道梗阻、病毒性肝炎、药物性肝炎、PBC、PSC及重叠综合征等。根据自身抗体的阳性情况将AIH分为两型, 抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)或抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, SMA)阳性者为I型AIH, 抗LKM-1或抗LC-1阳性者为II型AIH^[1]。此外, 抗SLA/LP对AIH特异性很高, 且可评估疾病严重程度和不良预后^[1]。值得一提的是, AIH常可见PBC特异的AMA阳性^[1]。Abdollahi等^[44]采用IAIHG评分标准对60例AIH患者研究发现, 其血清AST为127.8 IU/L \pm 108.6 IU/L, ALT为146.0 IU/L \pm 98.4 IU/L, ALP为499.9 IU/L \pm 386.2 IU/L; 其血清抗体LKM-1、核周型抗中性粒细胞胞质抗体(P-ANCA)、ANA以及SMA的阳性率分别为71.4%、66.7%、42.4%及19.4%; 其血清抗体同时阳性的比率分别为SMA/ANA 6.7%、ANA/P-ANCA 6.7%、ANA/LKM-1 5.0%、LKM-1/SMA和/或ANA 3.3%。最近, 表达于活化淋巴细胞的程序性细胞死亡(programmed cell death, PD)-1功能障碍与AIH发病机制间的关系已引发推测^[49]。Matsumoto等^[49]研究发现, 63%

■创新盘点

本文引用了近4年的大量英文文献, 对AIH的发病机制、诊断和治疗进展进行了全面系统的阐述, 提供了大量有价值的参考信息。

■应用要点

本文详尽阐述了遗传易感性、诱发因素、分子模拟、肝损伤及免疫调节失调在AIH发病机制中的作用,对相关基础研究有重要参考价值;本文详尽阐述了AIH的最新诊断和治疗进展对临床工作有重要指导意义。

的I型AIH、8%的药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)、13%的急性病毒性肝炎(acute viral hepatitis, AVH)、18%的PSC患者以及3%的健康受试者血清抗PD-1抗体阳性,提示血清抗PD-1抗体作为一种辅助诊断标记有助于I型AIH与DILI、AVH及PSC的鉴别,抗PD-1抗体可能与I型AIH的临床特征有关^[49]。IgG4相关性AIH是一种新近认识的新型疾病^[50]。Umemura等^[50]研究显示,超过3%的日本I型AIH患者中发现有IgG4相关性AIH,二者间的关系有待于进一步研究。

4 组织学特征

界面性肝炎(interface hepatitis)为AIH典型组织学表现,以门管区及其周围组织淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞以及浆细胞浸润为特征^[1,51]。急性发作型AIH主要表现为小叶中心性坏死,暴发型AIH主要表现为大面积坏死及多个肝小叶消失^[1,45]。急性损伤型AIH的肝纤维化程度较慢性隐匿型AIH轻^[1]。Sahni等^[52]发现,几个MRI影像特征与AIH的纤维化阶段呈显著正相关。

5 诊断

2008年IAIHG提出的AIH简化评分系统主要包括IgG、自身抗体(ANA、SMA、抗LKM-1、SLA)、组织学特征和有无肝炎病毒感染4项指标,若评分 ≥ 6 ,可能为AIH;若评分 ≥ 7 ,确诊AIH^[1,53]。Muñoz-Espinosa等^[54]对墨西哥AIH患者研究发现,修订版IAIHG标准对诊断AIH有高度敏感性,而简化版对AIH具有高度特异性。Qiu等^[55]研究显示,与修订版比较,简化评分系统对我国AIH的诊断具有更高的敏感性和特异性。

6 治疗

Parker等^[56]认为,治疗AIH的目的是诱导和维持缓解以防止慢性肝炎、肝硬化及HCC等并发症产生。美国肝脏疾病研究协会(AASLD)实践指南将缓解定义为临床症状消失;转氨酶、胆红素、 γ -球蛋白等生化指标正常;组织学示炎症及肝细胞损伤消退^[57]。Liberal等^[1]认为,AIH对免疫抑制剂治疗应答良好,免疫抑制剂单独或联合硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)是治疗AIH的标准方案,80%采用标准化治疗的AIH患者获得完全缓解^[1]。对于界面性肝炎者,不论有无重度肝纤维化或肝硬化,均应采用激素治疗;对于门管区轻度炎症者,需根据血清AST、IgG含量以及临

床表现判断是否应用激素;对于无症状且组织学表现轻者,尤其绝经妇女及老年者,应慎用免疫抑制剂^[1]。激素作为AIH的长期治疗药物,不能擅自减量或停用,以免导致疾病复发或加重^[1]。对于大剂量激素治疗不耐受者,可联合AZA治疗,但应注意骨髓抑制风险^[1]或其他不良反应^[58]。最近,Khouri等^[58]报道了1例AZA诱发AIH长期发热的病例。Parker等^[56]认为,9%的AIH患者应用激素和AZA治疗失败;13%虽有改善但未达到缓解(不完全应答);还有13%不能耐受标准治疗。对上述患者,Liberal等^[1]建议采用一些补救治疗药物,如麦考酚酯、他克莫司、环孢霉素、甲氨蝶呤、环磷酰胺、熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)、利妥昔单抗、英夫利昔等。Burak等^[59]对6例难治性AIH研究证实,利妥昔的确安全有效。Weiler-Normann等^[60]研究显示,英夫利昔单抗治疗难治性AIH效果较好,但有并发感染风险。此外,Al-Shamma等^[61]应用黄嘌呤氧化酶抑制剂成功治疗难治性AIH患者。Czaja^[62]认为,尽管上述部分药物显示较好疗效,但对难治性AIH目前尚无标准化的治疗方案。

Liberal等^[1]认为,暴发型AIH约占8.7%-19.8%,激素仅对1/3暴发型AIH有效,对激素无效的暴发型AIH,肝移植可能是唯一有效治疗方法,肝移植术后5年和10年的生存率分别为90%和75%。但肝移植术后的高复发率仍是目前面临的难题^[63]。“自体同源抗原特异性Tregs移植治疗”是颇具前景的治疗方法,即通过植入Tregs以重建人体免疫耐受^[1]。研究显示,扩增的Tregs较体内的Tregs更具免疫抑制力^[1]。CYP2D6为II型AIH的特异性抗原,将Tregs暴露于CYP2D6抗原肽,并与携带CYP2D6抗原肽的半成熟树突状细胞共培养,可获得最有效的抗原特异性Tregs^[1]。

7 结论

尽管AIH的基础与临床研究均已取得不少进展,但其确切发病机制仍不十分清楚,简化版IAIHG评分系统对AIH的诊断价值仍有待于广泛的临床验证,难治性AIH的标准化治疗仍需积累共识,自体同源抗原特异性Tregs移植技术尚不成熟,仍需更深入的研究以使其完善。AIH的研究范围十分广泛,前景值得期待。

8 参考文献

- 1 Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013; 41: 126-139 [PMID: 23218932 DOI:

- 10.1016/j.jaut.2012.11.002]
- 2 Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013 Jun 13. [Epub ahead of print] [PMID: 23768844 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62163-1]
- 3 黄颖秋. 原发性胆汁性肝硬化发病机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2761-2770
- 4 黄颖秋. 原发性硬化性胆管炎的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2978-2985
- 5 Mattner J. Genetic susceptibility to autoimmune liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3: 1-7 [PMID: 21307981 DOI: 10.4254/wjh.v3.i1.1]
- 6 Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 653-664 [PMID: 22117632 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.09.009]
- 7 Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 365-385 [PMID: 23639095 DOI: 10.1586/egh.13.21]
- 8 Geylanı Güleç S, Urganci N, Polat TB, Demirel E, Yilmaz E. Relations between human leukocyte antigens and autoimmune hepatitis in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 42-46 [PMID: 21480110]
- 9 Oliveira LC, Porta G, Marin ML, Bittencourt PL, Kalil J, Goldberg AC. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 189-193 [PMID: 20933106 DOI: 10.1016/j.autrev.2010.09.024]
- 10 Tang J, Zhou C, Zhang ZJ, Zheng SS. Association of polymorphisms in non-classic MHC genes with susceptibility to autoimmune hepatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 125-131 [PMID: 22484578 DOI: 10.1016/S1499-3872(12)60136-2]
- 11 van Gerven NM, de Boer YS, Zwiers A, van Hoek B, van Erpecum KJ, Beuers U, van Buuren HR, Drenth JP, den Ouden JW, Verdonk RC, Koek GH, Brouwer JT, Guichelaar MM, Vrolijk JM, Kraal G, Mulder CJ, van Nieuwkerk CM, Bouma G. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 +49A/G polymorphism does not affect susceptibility to autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2013; 33: 1039-1043 [PMID: 23551963 DOI: 10.1111/liv.12157]
- 12 Agarwal K, Czaja AJ, Donaldson PT. A functional Fas promoter polymorphism is associated with a severe phenotype in type 1 autoimmune hepatitis characterized by early development of cirrhosis. *Tissue Antigens* 2007; 69: 227-235 [PMID: 17493146 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.00794.x]
- 13 Paladino N, Flores AC, Fainboim H, Schroder T, Cuarterolo M, Lezama C, Ballerga EG, Levi D, Tanno H, Costanzo G, Arruivito L, Fainboim L. The most severe forms of type I autoimmune hepatitis are associated with genetically determined levels of TGF-beta1. *Clin Immunol* 2010; 134: 305-312 [PMID: 19962351 DOI: 10.1016/j.clim.2009.11.004]
- 14 Chen S, Zhao W, Tan W, Luo X, Dan Y, You Z, Kuang X, Wang Y, Deng G. Association of TBX21 promoter polymorphisms with type 1 autoimmune hepatitis in a Chinese population. *Hum Immunol* 2011; 72: 69-73 [PMID: 20977921 DOI: 10.1016/j.humimm.2010.10.019]
- 15 Smyk DS, Orfanidou T, Invernizzi P, Bogdanos DP, Lenzi M. Vitamin D in autoimmune liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 535-545 [PMID: 23845396 DOI: 10.1016/j.clinre.2013.05.016]
- 16 Ferri Liu PM, de Miranda DM, Fagundes ED, Ferreira AR, Simões e Silva AC. Autoimmune hepatitis in childhood: the role of genetic and immune factors. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4455-4463 [PMID: 23901220 DOI: 10.3748/wjg.v19.i28.4455]
- 17 Elfaramawy AA, Elhossiny RM, Abbas AA, Aziz HM. HLA-DRB1 as a risk factor in children with autoimmune hepatitis and its relation to hepatitis A infection. *Ital J Pediatr* 2010; 36: 73 [PMID: 21067577 DOI: 10.1186/1824-7288-36-73]
- 18 Pawłowska M, Halota W. Acute liver failure caused by concurrent autoimmune hepatitis and hepatitis B in a 16-year old girl. *World J Hepatol* 2010; 2: 392-394 [PMID: 21160949 DOI: 10.4254/wjh.v2.i10.392]
- 19 Paroli M, Iannucci G, Accapezzato D. Hepatitis C virus infection and autoimmune diseases. *Int J Gen Med* 2012; 5: 903-907 [PMID: 23118549 DOI: 10.2147/IJGM.S37580]
- 20 Vieira CL, Baldaia C, Fatela N, Ramalho F, Cardoso C. Case of acute hepatitis E with concomitant signs of autoimmunity. *World J Hepatol* 2013; 5: 152-155 [PMID: 23556050 DOI: 10.4254/wjh.v5.i3.152]
- 21 Hagel S, Bruns T, Herrmann A, Tannapfel A, Stallmach A. Autoimmune hepatitis in an HIV-infected patient: an intriguing association. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 448-450 [PMID: 22807544 DOI: 10.1258/ijisa.2009.009337]
- 22 Zellos A, Spoulou V, Roma-Giannikou E, Karentzou O, Dalekos GN, Theodoridou M. Autoimmune hepatitis type-2 and Epstein-Barr virus infection in a toddler: art of facts or an artifact? *Ann Hepatol* 2013; 12: 147-151 [PMID: 23293207]
- 23 Kordes U, Schneppenheim R, Briem-Richter A, Scherpe S, Schäfer HJ. Parvovirus B19 infection and autoimmune hepatitis in a child with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 323-324 [PMID: 21157899 DOI: 10.1002/pbc.22820]
- 24 Toyoda-Akui M, Yokomori H, Kaneko F, Shimizu Y, Takeuchi H, Tahara K, Yoshida H, Kondo H, Motoori T, Ohbu M, Oda M, Hibi T. Association of an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis with cytomegalovirus infection. *Int J Gen Med* 2011; 4: 397-402 [PMID: 21731890 DOI: 10.2147/IJGM.S19245]
- 25 Efe C. Drug induced autoimmune hepatitis and TNF- α blocking agents: is there a real relationship? *Autoimmun Rev* 2013; 12: 337-339 [PMID: 22841985 DOI: 10.1016/j.autrev.2012.03.010]
- 26 Dang LJ, Lubel JS, Gunatheesan S, Hosking P, Su J. Drug-induced lupus and autoimmune hepatitis secondary to infliximab for psoriasis. *Australas J Dermatol* 2013 May 8. [Epub ahead of print] [PMID: 23651182 DOI: 10.1111/ajd.12054]
- 27 Appleyard S, Saraswati R, Gorard DA. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *J Med Case Rep* 2010; 4: 311 [PMID: 20863377 DOI: 10.1186/1752-1947-4-311]
- 28 Fourman LT, Robert Meyer B. Autoimmune hepatitis in association with ramelteon. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 651-654 [PMID: 23632362 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829174f0]
- 29 Barski L, Rabaev E, Sztarkier I, Delgado J, Porath A, Jotkowitz AB. Autoimmune hepatitis and hypergammaglobulinemic purpura associated with herbal medicine use. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 390-391 [PMID: 18605369]
- 30 Wang JY, Lee CY, Pan PJ, Chang WC, Chiu JH, Chen WS, Shyr YM. Herb-induced autoimmune-

同行评价

本文综合国内外大量最新研究资料,详细阐述AIH的发病机制以及诊断和治疗的最新进展,分析透彻,思路清晰,对指导临床工作有重要的现实意义。

- like hepatitis in C57BL/6J mice. *Liver Int* 2013 Jul 1. [Epub ahead of print] [PMID: 23890230 DOI: 10.1111/liv.12266]
- 31 von Felden J, Montani M, Kessebohm K, Stickel F. Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51: 219-223 [PMID: 23391366 DOI: 10.5414/CP201835]
 - 32 Sutti S, Vidali M, Mombello C, Sartori M, Ingelman-Sundberg M, Albano E. Breaking self-tolerance toward cytochrome P4502E1 (CYP2E1) in chronic hepatitis C: possible role for molecular mimicry. *J Hepatol* 2010; 53: 431-438 [PMID: 20576306 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.030]
 - 33 Hintermann E, Holdener M, Bayer M, Loges S, Pfeilschifter JM, Granier C, Manns MP, Christen U. Epitope spreading of the anti-CYP2D6 antibody response in patients with autoimmune hepatitis and in the CYP2D6 mouse model. *J Autoimmun* 2011; 37: 242-253 [PMID: 21795021 DOI: 10.1016/j.jaut.2011.06.005]
 - 34 Ehser J, Holdener M, Christen S, Bayer M, Pfeilschifter JM, Hintermann E, Bogdanos D, Christen U. Molecular mimicry rather than identity breaks T-cell tolerance in the CYP2D6 mouse model for human autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013; 42: 39-49 [PMID: 23200317 DOI: 10.1016/j.jaut.2012.11.001]
 - 35 Paiardini A, Pascarella S. Structural mimicry between SLA/LP and Rickettsia surface antigens as a driver of autoimmune hepatitis: insights from an in silico study. *Theor Biol Med Model* 2013; 10: 25 [PMID: 23575112 DOI: 10.1186/1742-4682-10-25]
 - 36 Dienes HP, Drebbler U. Pathology of immune-mediated liver injury. *Dig Dis* 2010; 28: 57-62 [PMID: 20460891 DOI: 10.1159/000282065]
 - 37 Hintermann E, Ehser J, Bayer M, Pfeilschifter JM, Christen U. Mechanism of autoimmune hepatic fibrogenesis induced by an adenovirus encoding the human liver autoantigen cytochrome P450 2D6. *J Autoimmun* 2013; 44: 49-60 [PMID: 23809878 DOI: 10.1016/j.jaut.2013.05.001]
 - 38 Assis DN, Leng L, Du X, Zhang CK, Grieb G, Merk M, Garcia AB, McCrann C, Chapiro J, Meinhardt A, Mizue Y, Nikolic-Paterson DJ, Bernhagen J, Kaplan MM, Zhao H, Boyer JL, Bucala R. The role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in autoimmune liver disease. *Hepatology* 2013 Aug 2. [Epub ahead of print] [PMID: 23913513 DOI: 10.1002/hep.26664]
 - 39 Liberal R, Grant CR, Holder BS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology* 2012; 56: 677-686 [PMID: 22371007 DOI: 10.1002/hep.25682]
 - 40 Muratori L, Longhi MS. The interplay between regulatory and effector T cells in autoimmune hepatitis: Implications for innovative treatment strategies. *J Autoimmun* 2013; 46: 74-80 [PMID: 23871639 DOI: 10.1016/j.jaut.2013.06.016]
 - 41 Grant CR, Liberal R, Holder BS, Cardone J, Ma Y, Robson SC, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. Dysfunctional CD39(POS) regulatory T cells and aberrant control of T helper type 17 cells in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2013 Jun 20. [Epub ahead of print] [PMID: 23787765 DOI: 10.1002/hep.26583]
 - 42 Delgado JS, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, Novack V, Rosenthal A, Menachem Y, Melzer E, Fich A. Autoimmune hepatitis in southern Israel: A 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013; 14: 611-618 [PMID: 23815477 DOI: 10.1111/1751-2980.12085]
 - 43 Weiler-Normann C, Sebode M, Lohse AW. Autoimmune hepatitis 2013 and beyond. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 133-141 [PMID: 23831905]
 - 44 Abdollahi MR, Somi MH, Faraji E. Role of international criteria in the diagnosis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3629-3633 [PMID: 23801865 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3629]
 - 45 Abe K, Kanno Y, Okai K, Katsushima F, Monoe K, Saito H, Takahashi A, Yokokawa J, Ohira H. Centrilobular necrosis in acute presentation of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *World J Hepatol* 2012; 4: 262-267 [PMID: 23060971 DOI: 10.4254/wjh.v4.i9.262]
 - 46 Abe K, Katsushima F, Kanno Y, Takahashi A, Yokokawa J, Ohira H, Arinaga T, Ide T, Nishimura J, Inoue M, Seike M, Imazeki F, Yokosuka O, Sata M. Clinical features of cirrhosis in Japanese patients with type I autoimmune hepatitis. *Intern Med* 2012; 51: 3323-3328 [PMID: 23257515]
 - 47 Ohira H, Abe K, Takahashi A, Zeniya M, Ichida T. Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2013; 48: 109-114 [PMID: 22688407 DOI: 10.1007/s00535-012-0616-x]
 - 48 Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1459-1476 [PMID: 23306849 DOI: 10.1007/s10620-012-2525-5]
 - 49 Matsumoto K, Miyake Y, Matsushita H, Ohnishi A, Ikeda F, Shiraha H, Takaki A, Nouse K, Yamamoto K. Anti-programmed cell death-1 antibody as a new serological marker for type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013 Jul 22. [Epub ahead of print] [PMID: 23869988 DOI: 10.1111/jgh.12340]
 - 50 Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46 Suppl 1: 48-55 [PMID: 20862498 DOI: 10.1007/s00535-010-0323-4]
 - 51 Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611-1629 [PMID: 21757447 DOI: 10.1136/gut.2010.235259]
 - 52 Sahni VA, Raghunathan G, Mearadji B, Ukomadu C, Glickman J, Silverman SG, Erturk SM, Morteale KJ. Autoimmune hepatitis: CT and MR imaging features with histopathological correlation. *Abdom Imaging* 2010; 35: 75-84 [PMID: 19067033 DOI: 10.1007/s00261-008-9485-4]
 - 53 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176 [PMID: 18537184 DOI: 10.1002/hep.22322]
 - 54 Muñoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E, Avalos V, Villarreal G,

- Senties K, Puente D, Soto J, Esqueda B, Campos G, Martínez M, Jaquez J, Ramirez A, Reyes I, Kersh-nobich D, Montano-Loza AJ. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. *Autoim-munity* 2011; 44: 543-548 [PMID: 21875376 DOI: 10.3109/08916934.2011.592884]
- 55 Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, Tu C, Guo J, Zhang S, Wang J, Lu Y, Han Y, Shen L, Chen X, Hu X, Wang X, Chen C, Fu Q, Ma X. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepati-tis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011; 54: 340-347 [PMID: 21056494 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.032]
- 56 Parker R, Oo YH, Adams DH. Management of pa-tients with difficult autoimmune hepatitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 421-437 [PMID: 23152735 DOI: 10.1177/1756283X12450251]
- 57 Malik TA, Saeed S. Autoimmune hepatitis: a review. *J Pak Med Assoc* 2010; 60: 381-387 [PMID: 20527613]
- 58 Khoury T, Ollech JE, Chen S, Mizrahi M, Shalit M. Azathioprine-induced fever in autoimmune hepati-tis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4083-4086 [PMID: 23840156 DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.4083]
- 59 Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, Coffin CS, Myers RP. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intoler-ant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 273-280 [PMID: 23712302]
- 60 Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, Möller S, Lohse AW. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013; 58: 529-534 [PMID: 23178709 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.010]
- 61 Al-Shamma S, Eross B, McLaughlin S. Use of a xan-thine oxidase inhibitor in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2013; 57: 1281-1282 [PMID: 23238820 DOI: 10.1002/hep.26198]
- 62 Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part B--Nonsteroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 617-635 [PMID: 23061712 DOI: 10.1586/egh.12.38]
- 63 Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl* 2013; 19: 1065-1077 [PMID: 23873751 DOI: 10.1002/lt.23704]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”(《世界华人消化杂志》编辑部)。