

自身免疫性肝病药物治疗的研究进展

高 璠, 琚 坚, 胡敏敏, 闫福媛, 王晓青

高璠, 琚坚, 胡敏敏, 闫福媛, 王晓青, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

高璠, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 高璠负责查找文献与撰写文章; 胡敏敏、闫福媛及王晓青负责查找文献; 琚坚审校。

通讯作者: 琚坚, 主任医师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道麻园1号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科。

jujianyn@163.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2014-06-24 修回日期: 2014-08-01

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-28

Progress in pharmaceutical therapy of autoimmune liver diseases

Fan Gao, Jian Ju, Min-Min Hu, Fu-Yuan Yan, Xiao-Qing Wang

Fan Gao, Jian Ju, Min-Min Hu, Fu-Yuan Yan, Xiao-Qing Wang, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Chief Physician, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 1 Mayuan, Dianmian Road, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2014-06-24 Revised: 2014-08-01

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-28

Abstract

Autoimmune liver diseases (AILDs) include autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) and overlap syndrome (OS). AILDs are the new research hotspot in the field of liver diseases nowadays. The advances in research of AILDs have led to a new understanding of pharmaceutical treatment of this disease. This article reviews the progress in the pharmaceutical therapy of AILDs.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune liver diseases; Pharmaceutical therapy

Gao F, Ju J, Hu MM, Yan FY, Wang XQ. Progress in

pharmaceutical therapy of autoimmune liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(27): 4087-4093
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4087.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4087>

摘要

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)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)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)以及重叠综合征(overlap syndrome, OS)。AILD是目前肝病领域研究的新热点,随着对AILD临床病例研究的不断深入和丰富,人们对此病的药物治疗有了新的认识。本文就近年来对该疾病的药物治疗的情况作一综述。

© 2014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; 药物治疗

核心提示: 自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是以肝脏为相对特异性免疫病理损伤器官的一类自身免疫性疾病,常同时合并肝外免疫性疾病。当前的治疗综合了已有的干预和有潜在疗效的药物的治疗,在传统的方案基础上,其他高效、不良反应小的药物被应用到AILD的治疗中。

高璠, 琚坚, 胡敏敏, 闫福媛, 王晓青. 自身免疫性肝病药物治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4087-4093
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4087.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4087>

0 引言

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是以肝脏为相对特异性免疫病理损伤器官的一类自身免疫性疾病,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)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis,

背景资料

随着认识及诊断水平的提高,国内外研究报道自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)患病率逐年升高,因而越来越受到重视和关注。但由于其发病机制尚不明确,临床表现多样,给临床的治疗带来很大的挑战。此文综述的一些前沿资料以期给此病未来的治疗提供一些参考。

同行评议者

胡国信, 主任医师, 副教授, 北京大学深圳医院

研究前沿
虽然自身免疫性肝病是一组临床上难以治愈的慢性肝脏疾病, 本文在延续传统治疗方案的基础上, 努力搜集出其他高效、细胞毒性作用小的治疗措施以及一些新药的应用。如生物制剂逐渐成为AIH药物治疗的重要研究方向。

PSC)以及这3种疾病中任何两者之间的重叠综合征(overlap syndrome, OS), 常同时合并肝外免疫性疾病。目前AIH的治疗主要采用糖皮质激素、硫唑嘌呤等免疫抑制剂, PBC多采用熊去氧胆酸进行治疗^[1,2], 而对于PSC的治疗尚无明确特效的药物。AILD目前仍没有根治性的治疗方法, 相当多的患者最终发展到终末期, 施行肝脏移植可提高存活率^[3]。

1 AIH的治疗

AIH是一种病因不明的肝脏慢性炎症, 以高免疫球蛋白血症、循环自身抗体和组织学上有界面性肝炎及汇管区浆细胞浸润为特征。AIH的发病机制尚未明确, 目前认为机体受环境、药物或感染因子等诱导, 在易感基因的作用下, 产生肝细胞膜自身靶抗原, 使机体免疫功能失调, 以及肝脏本身免疫耐受性减退, 通过细胞免疫与体液免疫反应, 导致自身免疫性肝损伤。常同时合并肝外自身免疫性疾病。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^[4], 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^[5], 临床上还可根据情况酌情使用抗炎保肝药物及中药等辅助用药。

1.1 免疫抑制剂 AIH对免疫抑制剂治疗应答良好^[4], 2010年美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)指南对AIH的治疗指征、治疗方案等提出了具体标准及指导意见^[6]。根据指南, 对AIH患者予免疫抑制剂治疗的绝对适应证为: 转氨酶明显升高, 即血清天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)或丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)大于正常上限10倍; 转氨酶中度升高, 即AST或ALT大于正常上限5倍伴血清球蛋白明显升高, 大于正常上限2倍; 和/或肝活检组织学表现为桥状坏死或多小叶坏死。免疫抑制剂的相对适应证为: 患者出现乏力、关节痛、黄疸; 血清AST和/或IgG低于绝对适应证标准; 组织学显示界面性肝炎; 骨质缺乏、精神异常、高血压、糖尿病、严重血细胞减少症的患者(如白细胞低于 $2.5 \times 10^9/L$ 或血小板低于 $50 \times 10^9/L$)。免疫抑制剂治疗的禁忌证为: 血清AST和IgG正常或接近正常的无症状患者, 静止期肝硬化, 有椎体压缩、精神病、脆性糖尿病、未控制的高血压患者及已知不能耐受

泼尼松或硫唑嘌呤治疗的患者, 不适于免疫抑制剂治疗。

1.1.1 标准治疗: 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^[4]。目前美国肝病研究协会推荐治疗方案^[6]为: (1) 单用泼尼松疗法: 第1周泼尼松60 mg/d, 第2周40 mg/d, 第3、4周30 mg/d, 第5周及以后20 mg/d维持治疗; (2) 泼尼松和硫唑嘌呤联合疗法: 开始时用泼尼松30 mg/d和硫唑嘌呤50 mg/d, 病情改善后逐渐减量至维持量泼尼松10 mg/d和硫唑嘌呤50 mg/d。

单用糖皮质激素方案适用于存在严重血细胞减少、硫代嘌呤甲基转移酶缺乏、妊娠、恶性肿瘤、或计划疗程 <6 mo的患者。联合疗法可以减少糖皮质激素用量, 从而降低糖皮质激素的不良反应。最近的一项研究^[7]也表明, 在控制病情后以最小有效剂量维持治疗时, 联合疗法或单用硫唑嘌呤疗法的疗效优于单用泼尼松疗法。

应注意的是, 长期应用糖皮质激素及硫唑嘌呤可发生药物毒性反应, 使用期间应予以监测及防治。长期应用糖皮质激素可致库欣综合征、感染、继发性糖尿病、高血压、骨质疏松、股骨头坏死、精神症状、白内障等并发症。若出现不良反应, 应积极采取预防和治疗对策^[8], 对于严重感染的患者, 可同时给予足量的抗菌药物, 至感染控制后, 先停激素, 再停用抗菌药物; 及时补充钙剂、维生素D及双磷酸盐预防骨质疏松; 如发现血糖升高后应尽可能减少激素用量、控制饮食, 必要时加用胰岛素治疗; 如有精神病表现时90%的患者随着激素剂量的减少可以逆转, 另10%需用抗精神病药物(碳酸锂)治疗; 库欣综合征在停药后可自行消退, 必要时采取对症治疗, 同时低盐、低糖、高蛋白饮食等。硫唑嘌呤的不良反应包括骨髓抑制、发热、腹部不适、肝炎、肌肉痛及关节痛等^[9], 用药期间应注意其不良反应。

1.1.2 布地奈德: 有小样本研究^[10]显示布地奈德的有效性和较少的不良反应, 但肝纤维化的存在可能会增加治疗失败的可能性以及发生不良反应的风险, 表明布地奈德可能对一些特定的AIH患者有效。对于儿童和非硬化性AIH患者, 布地奈德和硫唑嘌呤的联合疗法的疗效显著^[11,12]。最近一项研究^[13]表明, 对于儿童患者, 采

用口服布地奈德和硫唑嘌呤联合疗法可以起到诱导和维持缓解作用, 并且可以考虑作为泼尼松的替代治疗, 并且, 布地奈德组的糖皮质激素相关不良反应较泼尼松组发生率更低, 但布地奈德的诱导缓解作用弱于泼尼松. 但尚未有证据证明布地奈德可用于儿童患者的一线治疗^[14]. 对于非肝硬化性AIH患者, 布地奈德可以用于一线诱导治疗^[15].

1.1.3 环孢霉素A(cyclosporine A): 属于强效免疫抑制剂. 一项回顾性研究^[16]表明, 环孢霉素A能有效缓解儿童的自身免疫性肝炎, 但仍要严密监测环孢霉素A的不良反应. 环孢霉素A的不良反应主要有肾功能不全、高血压、高血脂、多毛症、感染等. 在未来的研究中, 可用随机对照实验来对环孢霉素A和传统泼尼松、硫唑嘌呤联合疗法进行疗效比较.

1.1.4 他克莫司: AASLD、英国胃肠病学会(British Society of Gastroenterology, BSG)^[17]的指南均已将他克莫司列入类固醇治疗失败的AIH患者的推荐用药, 但由于缺乏足够的临床证据, 其具体应用剂量、适用范围以及能否替代类固醇作为一线用药等尚待大样本研究证实.

1.1.5 吗替麦考酚酯: 为嘌呤拮抗剂, 选择性抑制活化淋巴细胞的增殖, 其代谢不依赖硫唑嘌呤甲基转移酶, 常见不良反应有头痛、腹泻、恶心呕吐、眩晕、头发稀疏、白细胞减少等^[18]. 可作为治疗不能耐受硫唑嘌呤患者的首选药物^[19].

1.1.6 生物制剂: 生物制剂具有抗肿瘤、抗病毒和免疫调节活性, 逐渐成为AIH药物治疗的重要研究方向. 对于难治性AIH, 利妥昔单抗的确安全有效^[20,21]. Weiler-Normann等^[22]研究显示, 英夫利昔单抗治疗难治性AIH效果较好, 但有并发感染的风险.

1.2 抗炎保肝药 抗炎保肝药物是一类具有抑制肝脏组织炎症反应、调节免疫等作用的保肝药物, 临床可用于多种原因引起的慢性肝损伤.

1.2.1 甘草酸制剂: 甘草酸类药物是临床上常用的抗炎保肝药物, 除具有一般保肝药的作用外, 更重要的是具有糖皮质激素样作用及免疫调节作用^[23]. 甘草酸制剂又有 α 体甘草酸(α -glycyrrhizic acid, α -GL)制剂和 β 体甘草酸制剂(β -glycyrrhizic acid, β -GL)两种, 司常云等^[24]做的一项临床实验证明, α -GL制剂、 β -GL制剂均可通过抗炎、免疫调节等类激素作用有效改善早期AIH的肝功能、免疫学指标, 有效控制其肝

脏炎症活动, 延缓病情进展, 并且 α -GL制剂在改善早期AIH的肝功、免疫学指标方面优于 β -GL制剂, 总体疗效及安全性均高于 β -GL制剂, 更能有效控制早期AIH肝脏炎症活动, 且无激素的多种不良反应.

1.2.2 水飞蓟宾: 具有保护肝细胞的功能, 是通过维持肝细胞膜的稳态、保护肝细胞内酶的系统、提高肝脏解毒能力、改善肝功能. 但其对AIH的确切疗效还有待进一步证实.

1.3 中医中药的治疗 范永升教授认为AIH多因肝经湿热瘀毒所致, 其基本病机为肝气郁结, 气滞血瘀; 脾胃失调, 湿热内壅; 热毒伤阴, 肝肾阴亏^[25]. 本病属本虚标实, 病机关键为肝络郁滞, 即湿、热、瘀、毒是本病之原, 阴阳气血虚弱是本病之本, 肝络郁滞是病机的中间环节. 病位在肝胆脾胃, 治法重在疏利肝经湿热, 活血祛瘀解毒. 临证时范教授善用赤芍、虎杖、白芍、炒枳壳、淮小麦, 取效明显. 周仲瑛教授认为, 根据AIH的自身发病特点, 当参照中医的"痹证"、"燥证"、"阴阳毒"等来治疗, 当参入祛风利湿、滋阴润燥、凉血解毒之类的药物^[26]. 傅红卫等^[27]做的一项临床实验证明, 疏肝补肾化瘀法治疗AIH临床观察取得了良好的效果, 值得临床推广应用.

2 PBC的治疗

PBC是一种病因未明的慢性进行性胆汁淤积性肝脏疾病. 其病理改变主要以肝内细小胆管的慢性非化脓性破坏、汇管区炎症、慢性胆汁淤积、肝纤维化为特征, 最终发展为肝硬化和肝衰竭^[28]. 确切病因尚不清楚, 一般认为本病是一种自身免疫性疾病, 细胞免疫和体液免疫均发生异常. 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)对本病的疗效已得到肯定, 其他用于PBC治疗的药物还包括免疫抑制剂、抗纤维化药物和对症治疗药物等. 晚期PBC患者唯一且有效的方法是进行肝移植^[28].

2.1 熊去氧胆酸 目前, UDCA仍是被批准用于治疗PBC的唯一有效药物^[29,30]. UDCA是一种亲水性天然胆汁酸, 具有扩张亲水性胆汁酸池、直接促进胆汁酸分泌、抗炎以及抑制肝细胞凋亡等功能^[31], 其机制还可能涉及趋化因子CXCR3轴对PBC的介导作用^[32]. AASLD指南和EASL指南建议, 不管组织学分期如何, 对于有肝酶[主要是碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及

创新盘点
本文引用大量新近的国内外的研究结果, 详细、全面阐述了AILD在药物治疗领域的最新进展.

应用要点
本文引用多篇权威性的文章,就AILD药物治疗的最新进展进行了详尽阐述,提供了大量有价值的信息,对AILD的临床治疗研究有一定的应用价值。

GGT]升高的PBC患者,包括无症状患者,应给予推荐剂量13-15 mg/(kg·d)长期口服治疗^[29,30]。UDCA不仅可显著改善PBC的生化、免疫指标(包括有效降低血清ALT、ALP、IgG及IgM水平),同时也可以改善肝脏的组织学特征,从而延缓和阻止肝纤维化及肝硬化的进展,还可部分缓解PBC的皮肤瘙痒和黄疸,提高生存质量,降低死亡率和肝移植率^[31]。尽管UDCA能减缓PBC的进展,但大多数患者对UDCA没有完全应答,即便完全应答者,UDCA也不能治愈PBC^[34]。

2.2 其他药物

2.2.1 贝特类药物: 贝特类药物是一种降脂药物,最初主要用来治疗高脂血症,近期研究中发现也可用于PBC的治疗。苯扎贝特可以抑制肝脏合成及摄取胆汁酸,调节过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator activated receptor- α , PPAR- α)及孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)的靶基因,是PPAR α 及PXR的双重激动剂^[35]。Honda等^[35]将苯扎贝特联合UDCA治疗应用于19例对UDCA不应答的早期PBC患者,发现联合治疗不仅改善了患者的生化及血脂水平,胆汁酸合成的相关指标也有所下降,他们认为贝特类治疗PBC的机制可能是减少了胆汁酸的毒性作用。Cuperus等^[36]认为,对UDCA应答不明显的PBC患者,单用贝特类药物或贝特类药物联合UDCA治疗可有效改善患者肝脏生化指标。在最近的一项研究中, Lens等^[37]发现苯扎贝特联合UDCA治疗可以显著降低PBC患者血清ALP、ALT、 γ -GT、胆固醇和血脂水平,还可以明显缓解患者的瘙痒症状,他们还发现,联合治疗的疗效与PBC的病理分期明显相关: PBC早期应用联合治疗的效果好。

2.2.2 利妥昔单抗(rituximab): 利妥昔单抗是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体,该抗体与B淋巴细胞膜上的CD20抗原特异性结合,并引发B细胞溶解的免疫反应^[38]。Tsuda等^[39]研究表明, B细胞耗竭与利妥昔单抗显著降低了抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)的滴度,降低血浆免疫球蛋白(IgA、IgM和IgG)以及血清ALP水平,且耐受性良好,所有治疗的患者无严重不良反应,在难治性PBC患者中可能是一个潜在的治疗靶点。对UDCA疗效不佳的PBC患者, B细胞耗竭与利妥昔单抗是一种有前途的治疗方案^[28,38],但其长期疗效和安全性需要进一步大量随机对照实验证实。

2.2.3 布地奈德: 布地奈德是一种糖皮质激素受体/PXR激动剂,涉及胆汁酸的合成、代谢及转运,对于早期PBC患者,布地奈德与UDCA短期联合治疗效果显著^[40]。布地奈德的肝脏首过效应高(>90%),理论上其疗效更好,全身不良反应更小^[41]。

2.2.4 法尼酯X受体激动剂: 6- α 乙基鹅去氧胆酸(obeticholic acid, OCA)是一种法尼酯X受体激动剂,是半合成的鹅去氧胆酸的衍生物,可激活法尼酯X受体,具有抗淤胆、抗纤维化作用,在胆汁酸的肠肝循环中起重要作用^[42],OCA单独或联合UDCA治疗可显著改善PBC的生化指标^[28,42]。

2.2.5 环孢霉素A: 环孢霉素A可抑制机体的某些免疫反应、改善瘙痒症状、降低肝功酶学指标,还可有效预防PBC的肝移植术后复发^[43]。

2.3 对症和支持治疗 (1)瘙痒: 皮肤瘙痒是影响患者生活质量的突出症状,严重的瘙痒是肝移植的指征^[44]。考来烯胺(消胆胺)可以与肠内胆汁酸结合,阻碍胆汁酸重吸收,从而减轻PBC患者的瘙痒症状。有研究证明,贝特类药物可显著改善患者的瘙痒症状^[37]。Trivedi等^[44]认为,中波紫外线光疗法可以成功控制严重的瘙痒症状,并且还可以促进由抓挠引起的皮肤破损的愈合,但其确切疗法有待进一步大量随机对照实验证实; (2)乏力: 目前针对乏力可能的治疗药物有抗氧化剂、选择性5-HT₃受体拮抗剂如昂丹司琼、阿片受体拮抗剂和中枢神经兴奋药莫达非尼等,但疗效还有待于进一步研究证实; (3)骨质疏松: 定期进行骨矿物质密度测定,重视生活方式的健康宣教(如规律锻炼、戒烟)以及补充维生素D和钙。若症状明显,用双磷酸盐治疗; (4)脂溶性维生素缺乏: 补充维生素A、D₃、E、K,用量根据实际情况而定。

3 PSC的治疗

PSC是一种以肝内外胆管系统的进行性炎症性、纤维变性损害和节段性狭窄为特征的慢性胆汁淤积性肝病。其病因及发病机制不明,常合并炎症性肠病和抗中性粒细胞胞浆抗体阳性,多数最终发展为肝硬化、门静脉高压和肝功能失代偿,部分患者发展为胆管癌。目前尚无有效药物能治疗PSC^[34],肝移植仍是终末期PSC患者唯一有效方法。

AASLD主张对PSC患者采用个性化治疗方

案^[45], 不推荐PSC成人患者使用UDCA治疗, 也不推荐应用糖皮质激素和其他免疫抑制剂, 除非为PSC-AIH重叠综合征患者^[46]. 有研究学者^[47]表明, 低剂量[8-15 mg/(kg·d)] UDCA治疗可以阻止合并IBD的PSC患者罹患结直肠癌的风险, 而高剂量[15-30 mg/(kg·d)] UDCA治疗则会增加合并IBD的PSC患者罹患结直肠癌的风险. 有研究学者认为, 对PSC患者不采取UDCA治疗是合理的^[48]. 此外, 对其他药物的研究也取得了进展. 有学者认为, 万古霉素和甲硝唑或许对PSC有一定治疗作用^[49,50].

4 OS的治疗

OS是指有些AILD患者既具有AIH的特征, 同时又符合PBC或PSC的临床和病理特征的一种罕见疾病状态^[51,52]. AILD OS主要分为AIH-PBC OS和AIH-PSC OS^[53]. OS若不及时治疗, 最终可致肝硬化或肝衰竭. 熊去氧胆酸与免疫抑制剂类固醇和/或硫唑嘌呤联合使用通常被用于治疗AIH-PBC OS和AIH-PSC OS^[54], 肝移植仍是治疗终末期OS患者的唯一有效方法.

有关AIH-PBC OS的药物治疗, 由于缺乏大规模随机双盲对照临床试验和前瞻性研究, 除UDCA外, 是否还需要免疫抑制剂治疗仍存争议, 所以很难判断哪种药物治疗AIH-PBC OS的效果最好^[55]. 在最近的一项研究中, 激素联合血液灌流(树脂吸附)的血液净化治疗被成功地用于一例中重度黄疸, 明显瘙痒的AIH-PBC OS患者^[56]. AIH-PSC OS的药物治疗一般采用免疫抑制剂、类固醇激素、UDCA或联合应用, 但疗效仍有争议^[44].

5 结论

尽管对AILD的研究已取得不少进展, 但由于其发病机制尚不明确, 临床表现多样, 给临床的治疗带来很大的挑战. 当前的治疗综合了已有的干预和有潜在疗效的药物的治疗, 但对于重叠综合征、难治性病例的药物选择、药物不良反应及肝移植术后高复发率等问题, 仍有待进一步研究解决. AILD的研究范围十分广泛, 前景值得期待.

6 参考文献

- 1 Fallatah HI, Akbar HO. Autoimmune liver disease - are there spectra that we do not know? *Comp Hepatol* 2011; 10: 9 [PMID: 21910861 DOI: 10.1186/1476-5926-10-9]

- 2 Wasilenko ST, Montano-Loza AJ, Mason AL. Is there a role for cyclophilin inhibitors in the management of primary biliary cirrhosis? *Viruses* 2013; 5: 423-438 [PMID: 23348060 DOI: 10.3390/v5020423]
- 3 Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60: 210-223 [PMID: 24084655 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.020]
- 4 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]
- 5 Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013; 382: 1433-1444 [PMID: 23768844 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62163-1]
- 6 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213 [PMID: 20513004 DOI: 10.1002/hep.23584]
- 7 Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010; 53: 191-198 [PMID: 20400196 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.037]
- 8 喻志勇, 李英, 邹美云. 自身免疫性肝病患者激素治疗的药学监护. *中国实用医药* 2012; 7: 150-151
- 9 Khoury T, Ollech JE, Chen S, Mizrahi M, Shalit M. Azathioprine-induced fever in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4083-4086 [PMID: 23840156 DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.4083]
- 10 Efe C, Ozaslan E, Kav T, Purnak T, Shorbagi A, Ozkayar O, Berlot AH, Sökmensuer C, Muratori P. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 330-334 [PMID: 22001521 DOI: 10.1016/j.autrev.2011.09.006]
- 11 Czaja AJ. Advances in the current treatment of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1996-2010 [PMID: 22476586 DOI: 10.1007/s10620-012-2151-2]
- 12 Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A--Steroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 603-615 [PMID: 23061711 DOI: 10.1586/egh.12.40]
- 13 Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, Strassburg CP, Pröls M, Woźniak M, Manns MP. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013; 163: 1347-53.e1 [PMID: 23810723 DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.042]
- 14 Mieli-Vergani G, Vergani D. Budesonide for juvenile autoimmune hepatitis? Not yet. *J Pediatr* 2013; 163: 1246-1248 [PMID: 23932214 DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.064]
- 15 Färkkilä M. [Autoimmune hepatitis]. *Duodecim* 2013; 129: 1764-1772 [PMID: 24159709]
- 16 Franulović OZ, Rajčić N, Lesar T, Kuna AT, Morić BV. Cyclosporine induced biochemical remission in childhood autoimmune hepatitis. *Coll Antropol* 2012; 36: 973-979 [PMID: 23213960]
- 17 王绮夏, 邱德凯, 马雄. 英国胃肠病学会2011年自身免疫性肝炎指南解读. *肝脏* 2012; 17: 512-516

同行评价
本文详尽阐述了AILD在药物治疗领域的最新研究进展, 内容具有重要的学术价值和临床指导意义.

- 18 Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 607-613 [PMID: 21235284 DOI: 10.1517/14656566.2011.524206]
- 19 Weiler-Normann C, Sebode M, Lohse AW. Autoimmune hepatitis 2013 and beyond. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 133-141 [PMID: 23831905]
- 20 Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AL, Coffin CS, Myers RP. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 273-280 [PMID: 23712302]
- 21 D'Agostino D, Costaguta A, Álvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics* 2013; 132: e526-e530 [PMID: 23821693 DOI: 10.1542/peds.2011-1900]
- 22 Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegand 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]
- 23 张明发, 沈雅琴. 甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用. *现代药物与临床* 2011; 26: 33-34
- 24 司常云, 徐芸, 保洁. α 体甘草酸制剂对早期自身免疫性肝炎炎症活动的控制作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 568-572
- 25 叶春华, 黄静, 范永升. 范永升教授诊治自身免疫性肝炎心得. *中华中医药杂志* 2013; 28: 1749-1751
- 26 陈四清. 周仲瑛教授清热化湿治疗免疫性肝炎. *实用中医内科杂志* 2013; 27: 16-16
- 27 傅红卫, 金毓莉. 疏肝补肾化痰法治疗自身免疫性肝炎34例临床观察. *河北中医* 2012; 34: 198-199
- 28 Czul F, Peyton A, Levy C. Primary biliary cirrhosis: therapeutic advances. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 229-242 [PMID: 23540499 DOI: 10.1016/j.cld.2012.12.003]
- 29 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]
- 30 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]
- 31 Al-Harthy N, Kumagi T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepat Med* 2012; 4: 61-71 [PMID: 24367233 DOI: 10.2147/HMER.S25998]
- 32 Manousou P, Kolios G, Drygiannakis I, Koulentaki M, Pyrovolaki K, Voumvouraki A, Notas G, Bourikas L, Papadaki HA, Kouroumalis E. CXCR3 axis in patients with primary biliary cirrhosis: a possible novel mechanism of the effect of ursodeoxycholic acid. *Clin Exp Immunol* 2013; 172: 9-15 [PMID: 23480180 DOI: 10.1111/cei.12032]
- 33 Zhang Y, Lu J, Dai W, Wang F, Shen M, Yang J, Zhu R, Zhang H, Chen K, Cheng P, He L, Wang C, Xu L, Zhou Y, Guo C. Combination therapy of ursodeoxycholic Acid and corticosteroids for primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 490731 [PMID: 24369456 DOI: 10.1155/2013/490731]
- 34 Carey EJ, Lindor KD. Current pharmacotherapy for cholestatic liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 2473-2484 [PMID: 23094715 DOI: 10.1517/14656566.2012.736491]
- 35 Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Saito Y, Takikawa H, Imawari M, Matsuzaki Y. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2013; 57: 1931-1941 [PMID: 22911624 DOI: 10.1002/hep.26018]
- 36 Cuperus FJ, Halilbasic E, Trauner M. Fibrate treatment for primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 279-286 [PMID: 24625898 DOI: 10.1097/MOG.000000000000056]
- 37 Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Parés A. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int* 2014; 34: 197-203 [PMID: 23998489 DOI: 10.1111/liv.12290]
- 38 Myers RP, Swain MG, Lee SS, Shaheen AA, Burak KW. B-cell depletion with rituximab in patients with primary biliary cirrhosis refractory to ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 933-941 [PMID: 23649186 DOI: 10.1038/ajg.2013.51]
- 39 Tsuda M, Moritoki Y, Lian ZX, Zhang W, Yoshida K, Wakabayashi K, Yang GX, Nakatani T, Vierling J, Lindor K, Gershwin ME, Bowlus CL. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2012; 55: 512-521 [PMID: 22006563 DOI: 10.1002/hep.24748]
- 40 Silveira MG, Lindor KD. Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 365-372 [PMID: 24382005 DOI: 10.1517/14656566.2014.873404]
- 41 Hadzic N, Hierro L. Autoimmune liver disease: novelties in management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 273-276 [PMID: 24767608 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.03.015]
- 42 Shiba H, Wakiyama S, Futagawa Y, Gocho T, Ito R, Furukawa K, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Switching from tacrolimus to cyclosporine A to prevent primary biliary cirrhosis recurrence after living-donor liver transplantation. *Int Surg* 2013; 98: 156-159 [PMID: 23701152 DOI: 10.9738/CC188]
- 43 Pinheiro NC, Marinho RT, Ramalho F, Velosa J. Refractory pruritus in primary biliary cirrhosis. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013200634 [PMID: 24234429 DOI: 10.1136/bcr-2013-200634]
- 44 Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 517-533 [PMID: 22817525 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05223.x]
- 45 Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-678 [PMID: 20101749 DOI: 10.1002/hep.23294]

- 46 Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Hepatol* 2014; 6: 178-187 [PMID: 24799986 DOI: 10.4254/wjh.v6.i4.178]
- 47 Trivedi PJ, Hirschfield GM. Treatment of autoimmune liver disease: current and future therapeutic options. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 119-141 [PMID: 23634279 DOI: 10.1177/2040622313478646]
- 48 Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587-1599 [PMID: 23810223 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60096-3]
- 49 Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, Petz JL, Keach JC, Talwalkar JA, Lindor KD. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 604-612 [PMID: 23384404 DOI: 10.1111/apt.12232]
- 50 Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 326-343 [PMID: 22918690 DOI: 10.1007/s10620-012-2367-1]
- 51 Durazzo M, Premoli A, Paschetta E, Belci P, Spandre M, Bo S. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: an open question. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 344-348 [PMID: 23086110 DOI: 10.1007/s10620-012-2378-y]
- 52 黄颖秋. 自身免疫性肝病重叠综合征的现状. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 301-309
- 53 Hagymási K, Tulassay Z. [Review of overlap syndromes in autoimmune liver diseases. Diagnostic and therapeutic difficulties]. *Orv Hetil* 2013; 154: 923-929 [PMID: 23752047 DOI: 10.1556/OH.2013.29640]
- 54 Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3368-3373 [PMID: 18528934]
- 55 何志云, 蒋莉. 激素联合血液净化治疗自身免疫性肝病重叠综合征1例. *实用医学杂志* 2014; 30: 336

编辑 田滢 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

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《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1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11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。