

# 自身免疫性肝病重叠综合征的现状

黄颖秋

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: 本述评由黄颖秋独立完成。

通讯作者: 黄颖秋, 教授, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路  
29号, 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. huangyingqiu\_bx@126.com

电话: 0414-2215137

收稿日期: 2013-07-17 修回日期: 2013-10-14

接受日期: 2013-10-17 在线出版日期: 2014-01-28

## Current progress in research of overlap syndrome of autoimmune liver diseases

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, Liaon-  
ing Province, China

Correspondence to: Ying-Qiu Huang, Professor, Department of  
Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron  
(Group); the Fifth Clinical College of China Medical Univer-  
sity, 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaon-  
ing Province, China. huangyingqiu\_bx@126.com

Received: 2013-07-17 Revised: 2013-10-14

Accepted: 2013-10-17 Published online: 2014-01-28

## Abstract

Autoimmune liver diseases (AILDs) include autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). Overlap syndrome (OS) of AILDs is a relatively infrequent disease that has the combined clinical, biochemical, serological, histological and radiological features of AIH and PBC or PSC, mainly comprising AIH-PBC and AIH-PSC overlap syndromes. The AIH-PBC overlap syndrome is common in adults, while the AIH-PSC overlap syndrome is predominantly found in children. Overlap syndromes have a progressive course and may finally lead to liver cirrhosis and liver failure without treatment. High-dose ursodeoxycholic acid (UDCA) combined with immunosuppressive therapy with corticosteroids and/or azathioprine (AZA) is usually used in both AIH-PBC and AIH-PSC overlap syndromes. At present, liver transplantation is the

only option with known therapeutic benefit for end-stage patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Autoimmune liver diseases; Overlap syndrome; Autoimmune hepatitis; Primary biliary cirrhosis; Primary sclerosing cholangitis

Huang YQ. Current progress in research of overlap syndrome of autoimmune liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(3): 301-309 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/301.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i3.301>

## 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)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)。AILD重叠综合征(overlap syndrome, OS)是指患者同时兼具AIH和PBC或PSC两种疾病的临床表现、生物化学、血清学、组织学以及影像学特征的一种罕见疾病状态。AILD OS主要分为AIH-PBC OS和AIH-PSC OS。前者多见于成人, 后者多见于儿童。OS若无治疗, 最终可致肝硬化或肝衰竭。高剂量熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)与免疫抑制剂类固醇和/或硫唑嘌呤(azathioprine)联合使用通常被用于治疗AIH-PBC OS和AIH-PSC OS。目前, 肝移植仍是治疗终末期OS患者的唯一有效方法。

© 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; 重叠综合征; 自身免疫性肝炎; 原发性胆汁性肝硬化; 原发性硬化性胆管炎

**核心提示:** 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)及原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)。AILD重叠综

## ■背景资料

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一种由免疫介导的肝脏损伤, 包括以肝细胞损伤为主型的自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)以及以胆系损害、胆汁淤积为主型的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, PSC)3种疾病, 部分AILD患者在具有AIH的临床和病理表现的同时, 还具有PBC或PSC的临床及组织病理学特征, 称之为重叠综合征(overlap syndrome, OS), 但此定义尚存争议, 并未被国际自身免疫性肝炎小组认同。

## ■同行评议者

台桂香, 教授, 吉林大学; 宣世英, 教授, 青岛市立医院肝病内科

## ■ 研发前沿

AILD重叠综合征的发病机制尚不清楚,从人类白细胞抗原的遗传易感性以及外周血单核细胞micro-RNAs过度表达的角度探讨其发病机制似乎有其重要意义。

合征(overlap syndrome, OS)临床罕见,表现复杂,主要包括AIH-PBC OS和AIH-PSC OS。本文详尽阐述了上述AILD OS的最新研究进展,有助于人们加深对AILD OS的认识。

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(3): 301-309 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/301.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i3.301>

## 0 引言

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是免疫介导的以肝组织损伤、肝功能异常为特征的一组自身免疫性疾病,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, PSC)3种疾病<sup>[1]</sup>。其临床表现各异,发病机制尚不十分清楚,体液免疫和细胞免疫异常是其共有的病理生理学机制<sup>[1]</sup>。AIH是一种免疫介导的炎症性肝病,多发于女性,以血清转氨酶、自身抗体及免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)升高为特征,组织病理学示界面性肝炎(interface hepatitis)<sup>[2,3]</sup>。PBC是一种免疫介导的慢性胆汁淤积性肝病,常见于中年女性,以血清抗线粒体抗体(antimitochondrial antibody, AMA)升高为主要特征,组织病理学示慢性肉芽肿性淋巴细胞性小胆管炎<sup>[4]</sup>。PSC也是一种免疫介导的慢性胆汁淤积性肝病,以肝内外胆管弥漫性炎症浸润、纤维化、胆管节段性狭窄和变形为主要特征,组织病理学示同心性“洋葱皮”样纤维化<sup>[5]</sup>。上述3种疾病均可致肝硬化或肝衰竭。近年来研究发现,部分AILD既具有AIH的特征,同时又符合PBC或PSC的临床和病理特征,故称其为重叠综合征(overlap syndrome, OS)<sup>[1,6,7]</sup>。OS的变异型还包括小胆管型PSC、AMA阴性PBC、自身免疫性硬化性胆管炎(autoimmune sclerosing cholangitis, ASC)及IgG4相关硬化性胆管炎(immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC)<sup>[6]</sup>,后者是一种新近认识的与IgG4密切相关、对类固醇激素敏感的慢性胆管炎症性疾病,其主要特征为IgG4阳性浆细胞组织浸润、纤维化及闭塞性静脉炎<sup>[8]</sup>。此外, AIH合并系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)<sup>[9,10]</sup>或系统性硬化症-多发性肌炎(systemic sclerosis-polymyositis, SSc PM)<sup>[11]</sup>也被称为OS,但上述观点尚未达成共识。OS因兼具两种AILD特征或AIH与其他

自身免疫性疾病共存,临床罕见且非常复杂,使诊断和治疗不仅面临挑战,也存在诸多争议,本文就OS的研究现状概述如下。

## 1 AIH-PBC重叠综合征(AIH-PBC OS)

1.1 概念 AIH-PBC OS是指患者在同一时间段或病程中同时具备AIH和PBC两种疾病的临床、血清学、生物化学以及组织学特征的一种疾病状态,但因其诊断标准或术语尚未标准化,此定义仍显含糊或笼统<sup>[12]</sup>, AIH-PBC OS究竟是一种独立疾病抑或是AIH或PBC的变异或者是AIH和PBC同时发生的临床表现目前尚存争议<sup>[7,13]</sup>。为此,国际自身免疫性肝炎小组(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)就上述争议问题发表如下立场声明<sup>[14]</sup>。AILD(即AIH、PBC、PSC)部分患者具有两种疾病的重叠特征,通常被分类为“OS”,但目前尚缺乏标准的“OS”概念,重叠状况的诊断标准只能随意定义,用于诊断AIH的IAIHG评分系统曾被广泛用于诊断“OS”,但因尚未证明其为有效诊断工具,并未以此用于“OS”的诊断目的,部分胆汁淤积的“OS”患者或从熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)联合免疫抑制剂治疗中受益,但此策略并非基于证据,就此不必定义新的诊断组别<sup>[14]</sup>。IAIHG建议, AILD应按其优势特征分类为AIH、PBC、PSC或小胆管PSC,具有重叠特征的AILD不应视为独立疾病, IAIHG评分系统不应确立亚组患者,具有AIH特征的PBC和PSC患者应予免疫抑制剂治疗<sup>[14]</sup>。由于此类“OS”发病率低,在可预见的未来,不可能期望有前瞻性的干预性治疗试验<sup>[14]</sup>。

1.2 流行病学 流行病学资料显示, AIH-PBC OS的患病率约占AILD患者的7%-13%<sup>[6]</sup>, Zhao等<sup>[15]</sup>的一项回顾性研究也显示, 1413例AILD患者中, 146例为AIH-PBC OS, 其患病率约为10.33%, 此结论与多数调查结果相近。但因AIH-PBC OS的诊断方法尚不确切, 其患病率也存争议。Bonder等<sup>[16]</sup>研究发现, 如按巴黎标准, AIH-PBC OS的患病率仅为1%, 若虽不符合巴黎标准, 但经强的松治疗后肝功酶学及肝活检结果明显改善即可诊断为AIH-PBC OS, 则其患病率为2.8%。

1.3 遗传易感性 表观遗传变异在AILD的发病机制中至关重要<sup>[17]</sup>。AIH、PBC及AIH-PBC OS的遗传易感性均与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)密切相关<sup>[17]</sup>。Geylanı Güleç等<sup>[18]</sup>对32例AIH患儿研究发现, AIH组不仅I类

HLA抗原A24.9、A26、A32、B38、B51显著增加, 其Ⅱ类HLA抗原DRB1\*04、DRB1\*07、DRB1\*11、DRB1\*15、DRB1\*14、DR11.5的频率也显著高于健康对照组。此外, 1型AIH主要与HLA-A24.9、A26、A32和DRB1\*15密切相关, 而2型AIH则与HLA-A26、B51、B38及DRB1\*11显著相关<sup>[18]</sup>。Invernizzi等<sup>[19]</sup>对676例意大利的PBC患者研究显示, *HLA-DRB1*基因(\*08、\*11和\*14)及*DPB1*基因与PBC密切相关, 此结论与Chow等<sup>[20]</sup>的研究结果基本一致。仅从遗传易感性的角度而言, 尽管AIH、PBC及AIH-PBC OS似乎均与HLA等位基因密切相关, 但三者之间仍有显著的差异, 这或许有助于彼此的鉴别诊断<sup>[21]</sup>。Zepeda-Gomez等<sup>[21]</sup>采用多态性遗传标记检测了20例AIH、16例PBC及10例AIH-PBC OS患者的HLA-DR等位基因, 结果显示, PBC患者的HLA-DR4、-DR1频率显著高于AIH-PBC OS患者(分别为 $P = 0.01$ ,  $P = 0.004$ ), 但3组的HLA-DR5频率均显著低于健康对照组。Coss Adame等<sup>[22]</sup>对26例AIH和15例AIH-PBC OS患者的HLA研究发现, 与健康对照组相比, AIH患者的HLA-DR1/DR3频率显著增加, 而HLA-DR8频率则显著降低, 但AIH-PBC OS患者的上述基因频率却与对照组无显著差异。然而, AIH-PBC OS患者的HLA-DR7频率却显著高于AIH患者( $P = 0.02$ )<sup>[22]</sup>。因此, HLA-DR7有助于AIH-PBC OS与AIH的鉴别<sup>[22]</sup>。

1.4 自身抗体 AIH-PBC OS的确切发病机制仍不清楚, 除HLA的遗传易感因素外, 免疫异常也十分重要, 已证实AIH-PBC OS与多种自身抗体有关<sup>[23]</sup>, 如抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)、抗平滑肌抗体(smooth muscle antibody, SMA)、抗肝肾微粒体抗体(anti-liver-kidney microsomal antibody, LKM)。但Zhao等<sup>[15]</sup>研究发现, 146例AIH-PBC OS患者中, 仅14例SMA阳性, 提示SMA对AIH-PBC OS的诊断意义甚微。Himoto等<sup>[24]</sup>对40例AIH、41例PBC、5例PSC及8例AIH-PBC OS患者的p53抗体检测发现, 50%的AIH-PBC OS患者及15%的AIH患者p53抗体阳性, 而仅2.4%的PBC患者p53抗体阳性, 但全部5例PSC患者均显示p53抗体阴性。由此不难看出, p53抗体与AIH-PBC OS关系密切, 以此也可与几种AILD鉴别。

1.5 感染因素 AIH-PBC OS的发病可能与甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)<sup>[25]</sup>、乙型肝炎病

毒(hepatitis B virus, HBV)<sup>[25]</sup>、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)<sup>[23]</sup>、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)<sup>[23]</sup>的感染有关。Toyoda-Akui等<sup>[23]</sup>报道1例63岁的女性AIH-PBC OS患者, 其血清CMV检测结果阳性, 提示CMV感染可能与AIH-PBC OS有关。此外, Kaech等<sup>[26]</sup>还报道1例伯纳特氏立克次氏体(*Coxiella burnetii*)感染引发AIH-PBC OS的病例。

1.6 与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的关系 NASH是以肝细胞丧失、脂肪变性、气球样变、炎症坏死及纤维化形成为特征的病理状态, 常见于2型糖尿病、高脂血症及肥胖患者<sup>[27]</sup>。有报道显示, NASH存在自身免疫特征, 但意义尚不清楚<sup>[28]</sup>。最近, Tsuneyama等<sup>[28]</sup>对54例NASH患者研究发现, 48%(26/54)的NASH患者ANA或AMA阳性, 且肝脏组织学显示有AIH和PBC重叠征象, 换言之, 48%的NASH患者有AIH-PBC OS, 与无自身免疫的NASH患者比较后发现, AIH-PBC OS患者年龄较大(60岁 $\pm$ 10岁 vs 50岁 $\pm$ 16岁)、女性多见(81% vs 43%), 且门管区炎症浸润更为严重, 提示NASH的慢性炎症可能参与AIH-PBC OS的某些致病机制, 且可能与年龄增长有关。

1.7 临床特征 AIH-PBC OS兼具AIH和PBC的临床特征, 常表现为厌食、恶心、呕吐、黄疸、乏力等症状, 血清ANA、AMA阳性, 血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)及IgG显著升高<sup>[15]</sup>。Katsushima等<sup>[29]</sup>对PBC及AIH-PBC OS患者外周血单核细胞micro-RNAs(miRNAs)表达情况分析发现, miR-299-5p表达与血清ALP、 $\gamma$ -GT、TBil及IgM水平显著相关, 提示miRNAs的过度表达可能与其发病机制有关。此外, Katsushima等<sup>[30]</sup>在另一项研究中发现, AIH-PBC OS患者的IgG和IgM均显著升高, 尤以后者明显。Zhao等<sup>[15]</sup>对146例AIH-PBC OS研究证实, 41.57%的患者血清IgM显著升高, 而IgG升高者仅为19.10%, 提示IgM可作为AIH-PBC OS的重要血清学指标。除上述特征外, AIH-PBC OS常合并其他自身免疫性疾病, 使临床表现更为复杂, 诊断也更加困难<sup>[31]</sup>。Efe等<sup>[31]</sup>对71例AIH-PBC OS研究发现, 31例(43.6%)合并肝外自身免疫性疾病, 包括自身免疫性甲状腺疾病(13例, 18.3%)、干燥综合征(6例, 8.4%)、乳糜泻(3例, 4.2%)、银屑病(3例, 4.2%)、类风湿性关节炎(3例, 4.2%)、白癜风(2

#### ■相关报道

Zhao等对146例AIH-PBC OS患者的临床、生化、自身抗体及组织病理学特征进行了回顾性研究发现, AILD OS患者存在血清抗平滑肌抗体(smooth muscle antibody, SMA)阳性率低及IgM阳性率高的特征, 此结果与以往OS患者血清SMA阳性率高及IgG阳性率高的报道不同。



## ■创新盘点

本文详尽阐述了近5年来有关AILD重叠综合征的发病机制、临床特征、诊断及治疗方面的最新研究进展,内容及观点新颖.

例, 2.8%)和系统性红斑狼疮(2例, 2.8%), 而合并自身免疫性溶血性贫血、抗磷脂抗体综合征、多发性硬化症、膜性肾小球肾炎、结节病、系统性硬化症、颞动脉炎各1例(分别占1.4%). 提示多种自身免疫性疾病与AIH-PBC OS有关. 因此, 适当拓宽AIH-PBC OS患者自身免疫性疾病谱的筛查范围十分必要<sup>[31]</sup>. 晚近, Korkmaz等<sup>[32]</sup>报道1例合并Evans综合征的罕见AIH-PBC OS病例, 其主要表现为疲乏、肌肉痛、关节痛、气短和紫癜, 血清学检查示肝功异常、贫血、血小板减少、ANA及AMA-M2阳性. 根据上述特征以及骨髓涂片结果, 该患被诊断为AIH-PBC OS、自身免疫性溶血性贫血及自身免疫性血小板减少性紫癜(后者二者并存时称为Evans综合征), 经强的松龙和UDCA联合治疗, 症状迅速缓解. 此外, Aksoy等<sup>[33]</sup>还报道1例合并白癜风和桥本甲状腺炎的AIH-PBC OS病例.

**1.8 诊断标准的评估** IAIHG于1999年修订的AIH诊断评分系统(巴黎诊断标准), 因过于复杂而难以在临床实践中全面推广. 因此, IAIHG最近提出了一个仅包含4个评分项目的AIH简化诊断评分系统. 但这两种评分系统的诊断价值尚存争议. Kuiper等<sup>[34]</sup>基于巴黎标准对包括AIH、PBC及AIH-PBC OS在内的134例AILD患者的一项回顾性研究发现, 巴黎标准诊断AIH-PBC OS的敏感性和特异性分别为92%和97%, 而IAIHG新的AIH评分系统的敏感性和特异性却相当低. 由此他们认为, 用巴黎诊断标准确认AIH-PBC OS具有高度的敏感性和特异性, 而简化版的AIH评分系统的临床价值尚不确切. 而Neuhauser等<sup>[35]</sup>以新版AIH简化诊断评分系统作为AIH-PBC OS诊断工具对368例AILD患者回顾性研究发现, 以1999年AIH修订版诊断的43例(12%) AIH-PBC OS患者, 按简化版标准仅为23例(6%), 且后者肝病相关死亡率的频率更高, 提示简化版AIH评分系统不仅有助于AIH-PBC OS的诊断和临床评估, 而且可以替代修订版的AIH-PBC OS诊断标准.

**1.9 治疗** AIH的药物治疗仍以类固醇激素和/或AZA为主, PBC则常采用UDCA治疗, 而对于AIH-PBC OS患者, 除UDCA外, 是否还需要免疫抑制剂治疗仍存争议<sup>[36]</sup>. 随机对照试验是选择药物治疗的最佳方法. 但由于AIH-PBC OS患病率低, 有关其药物治疗, 迄今尚缺乏大规模随机双盲对照临床试验和前瞻性研究, 因此很难判断哪种药物治疗AIH-PBC OS的效果最佳<sup>[36]</sup>. Ozaslan

等<sup>[37]</sup>的一项非随机双盲小样本回顾性研究发现, 对于AIH评分较高及AMA阴性的AIH-PBC OS患者, 应采取类固醇和UDCA的联合治疗方案, 而对于AIH评分较低及AMA阳性者, 应首先使用UDCA, 如无应答, 加用类固醇激素时应予密切监控. Tanaka等<sup>[38]</sup>研究证实, 简化的AIH评分系统对于预测需类固醇激素治疗的AIH-PBC OS患者具有高度特异性. UDCA的推荐使用剂量为每天13-15 mg/kg<sup>[36]</sup>. 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也不能治愈疾病<sup>[39]</sup>. 肝移植无疑是终末期AILD患者的唯一有效治疗手段, 其术后的5年生存率接近80%, 但术后复发问题仍很明显<sup>[5]</sup>. Bhanji等<sup>[40]</sup>研究发现, OS患者肝移植的术后复发率较单纯的AILD患者显著增加(5年: 53% vs 17%; 10年: 69% vs 29%,  $P = 0.001$ ), 而复发的中位时间也较后者显著缩短(67 mo vs 20 mo vs 172 mo  $\pm$  9 mo,  $P = 0.001$ ), 但生存期并无显著差异.

## 2 AIH-PSC重叠综合征(AIH-PSC OS)

**2.1 概念** AIH-PSC OS是指患者在同一时间段或病程中同时具备AIH和PSC两种疾病的临床、血清学、生物化学、免疫学、组织学或影像学特征的一种疾病状态<sup>[41,42]</sup>, 临床罕见, 诊断十分困难, 迄今仅见少数病例报告发表, 其中的部分患者伴有溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)或克罗恩病(Crohn's disease, CD), 多见于儿童或青少年<sup>[41]</sup>, 目前尚无AIH-PSC OS的统一定义标准, IAIHG认为AIH-PSC OS不是独立的疾病, 不推荐IAIHG评分系统诊断OS, 建议按AIH、PSC的特征优势分类替代AIH-PSC OS诊断<sup>[14]</sup>.

**2.2 流行病学** AIH-PBC OS的报道相对较多, 而AIH-PSC OS则较少, 尤其是儿童以及常伴发炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)者<sup>[7]</sup>, AIH-PSC OS的患病率约占AILD的8%-17%<sup>[6]</sup>, Abdalian等<sup>[43]</sup>通过磁共振胆管成像(magnetic resonance cholangiography, MRC)检测了79例AIH患者的胆管硬化情况, 并经肝活检组织病理学证实, 其中的8例为AIH-PSC OS, 患病率约为10%. 因此, Hunter等<sup>[42]</sup>建议, 对生化指标显示胆汁淤积的AIH患者, 行常规MRC检查有助于AIH-PSC OS的早期诊断及提高检出率, 可将MRC作为AIH-PSC OS的筛查手段. 但也有学者认为AIH-PSC OS的患病率明显低于AIH-PBC OS, Zhao等<sup>[15]</sup>对1413例AILD患者的一项回顾性

研究发现, 尽管AIH-PBC OS患者高达146例, 但AIH-PSC OS的患者数却为零。

**2.3 临床特征** AIH-PSC OS兼具AIH及PSC的临床特征, 但缺乏特异性, 常伴有IBD, 主要表现为嗜睡、疲劳、厌食、皮肤瘙痒和其他淤胆症状, 血清ALP、 $\gamma$ -GT升高, 血清ANA、SMA、LKM及核周型抗中性粒细胞胞浆抗体(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies, p-ANCA)阳性, 肝活检示中、重度界面性肝炎、胆管纤维化及周围炎性改变, 影像学示胆管串珠样或树枝样改变<sup>[44,45]</sup>。ASC是兼具AIH和PSC特征的OS, 即所谓发生于儿童的AIH-PSC OS<sup>[46]</sup>。PSC通常累及大胆管, 而小胆管受累者极为罕见<sup>[46]</sup>, 但Olsson等<sup>[47]</sup>研究显示, 26例AIH-PSC OS患者中, 经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、MRC及肝组织活检, 确诊为小胆管型AIH-PSC OS患者7例(27%), 可见小胆管受累并非罕见。AIH-PSC OS发生于儿童的频率远高于成人, 且常伴发IBD, 尤其是UC<sup>[46]</sup>, 但伴发CD者罕见<sup>[48]</sup>。最近, Larsen等<sup>[46]</sup>报道1例同时患有CD及严重小胆管ASC的10岁病例, 其主要表现为体质量减轻、腹痛、呕吐和腹泻, 血清ALT、 $\gamma$ -GT及IgG水平升高, 血清SMA、p-ANCA阳性, 但ALP正常, 肝活检示AIH和PSC的组织学特征, 后者为小胆管的急性、增生性及破坏性炎症及粒细胞浸润, MRC正常, 结肠镜病理活检示盲肠、升结肠及横结肠符合CD的慢性炎症性改变。此外, Malik等<sup>[48]</sup>确诊的1例22岁女性AIH-PSC OS患者, 于3年后又出现腹泻、腹部绞痛等症状, 结肠镜检查发现全结肠及末段回肠呈广泛黏膜炎症改变, 黏膜活检示大量的隐窝结构扭曲变形、局灶性隐窝炎、慢性炎症细胞浸润及纤维炎症性渗出, 腹部CT扫描显示末段回肠、盲肠、升结肠及横结肠管壁弥漫性增厚、肠腔狭窄及肠管周围间隙模糊等活动性IBD表现, 据此诊断为CD。

**2.4 诊断方法的评估** AIH-PSC OS的早期诊断常面临困难, 对于显示胆汁淤积的AIH患者尽早采用MRC筛查似乎有助于早期诊断<sup>[42]</sup>, 但对小胆管型AIH-PSC OS者无效<sup>[46]</sup>。Hunter等<sup>[42]</sup>对118例AIH患者的胆汁淤积指标进行筛查, 从中选择24例胆汁淤积的AIH患者, 通过对其临床病理及MRC研究发现, 近期淤胆的12例AIH患者(50%)显示有PSC特征, 最终被诊断为OS。与对照组比较, 胆汁淤积组的AST降低( $P = 0.012$ )、IgM升高( $P = 0.002$ ), 且多数患者有UC。Hunter等<sup>[42]</sup>认

为, MRC作为AIH患者可能罹患AIH-PSC OS的筛查手段, 有其应用价值, 甚至优于ERCP, 但对可疑者, 若MRC正常, 应尽早行肝组织活检以除外小胆管型AIH-PSC OS。

**2.5 治疗** 因缺乏有效诊断标准和大量治疗试验, AIH-PSC OS的治疗多源于AILD的治疗体会或经验<sup>[1]</sup>。美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)主张对AIH、PSC采用个性化治疗方案<sup>[1]</sup>。作为一线药物, 类固醇激素可联合或不联合AZA使用, 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<sup>[1]</sup>。UDCA是治疗早期或中期PSC的常用药物, 可降低转氨酶, 缓解乏力和皮肤瘙痒<sup>[5,39]</sup>, 因此也成为AIH-PSC OS的首选药物。UDCA的常规剂量尚未定论, 通常采用每天10-30 mg/kg, 但近年来也推荐高剂量UDCA<sup>[5]</sup>。但Culver等<sup>[49]</sup>认为, 小或中等剂量的UDCA其疗效令人失望, 而高剂量UDCA又面临潜在的风险。Malik等<sup>[48]</sup>对1例伴发CD的22岁女性AIH-PSC OS患者采用个体化治疗方案观察发现, 停用强的松龙, 改用布地奈德(Budesonide)每天9 mg以治疗活动性CD, 但腹泻症状无缓解, 肝功能进一步减退, 停用布地奈德和AZA, 应用肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)阻滞剂阿达木单抗(adalimumab), 腹泻明显缓解, 肝功能指标趋于正常, 但维持6 mo后, 腹泻、腹痛及血便症状又逐渐复发, 加用氨甲蝶呤(methotrexate, MTX), 腹泻、腹痛仅暂时缓解, 但转氨酶再次升高, 故停用阿达木单抗和MTX, 直接应用6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)每天100 mg治疗, 患者腹泻症状明显缓解。此外, 应用霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)成功控制其AIH, 用UDCA治疗PSC引发的胆汁淤积症状, 应用ERCP球囊扩张或置放支架治疗PSC导致的胆管狭窄<sup>[48]</sup>。目前, 肝移植仍是终末期AIH-PSC OS患者的唯一有效治疗手段<sup>[5,49]</sup>。Bhanji等<sup>[40]</sup>对5例AIH-PSC OS患者研究发现, 虽然其肝移植的术后复发率较AILD显著增加, 但二者的生存率并无显著差异。

### 3 AIH-SLE重叠综合征(AIH-SLE OS)

AIH-SLE OS是指患者在同一时间段或病程中同时具备AIH和SLE两种疾病的临床、生物化学、免疫学以及组织学特征的一种疾病状态<sup>[10,50]</sup>, 但此定义并未被IAIHG认同<sup>[14]</sup>, Efe等<sup>[31]</sup>认为SLE仅为AIH患者的一种肝外自身免疫性疾病表现, 不

#### ■应用要点

本文就AILD重叠综合征的发病机制、临床特征、诊断及治疗的最新进展进行了详尽阐述, 有助于加深人们对AILD疾病行为的进一步认识。

## ■同行评价

本文详尽阐述了AILD OS的最新研究进展,有助于人们加深对AILD OS的认识,有重要的学术价值和临床指导意义。

能称其为OS. 该病较罕见,成人<sup>[10]</sup>或儿童<sup>[50]</sup>均可发病. 尽管AIH和SLE均为自身免疫性疾病,但前者主要为细胞免疫异常,而后者则为体液免疫异常<sup>[51]</sup>. 而AIH-SLE OS的发病机制可能与Th1细胞/调节性T细胞(T-regs)间复杂的免疫调节失衡有关<sup>[9]</sup>. 由于SLE可致肝损害,且可为首发表现,肝损害有时甚至相当严重,而ANA、SMA也可阳性,因此易与AIH混淆<sup>[51]</sup>. SLE常累及皮肤、肾脏、神经等多系统,肝损害常与其他系统并行,且与SLE活动性有关,而AIH则以肝实质损害为主要表现,肝外损害相对较轻<sup>[51]</sup>. 但当AIH和SLE共存于同一患者时,鉴别肝损害的病因仍面临挑战. Efe等<sup>[51]</sup>对147例SLE患者的回顾性研究发现,36例患者肝酶异常,而全部SLE患者中的4.7%被诊断为AILD,占肝酶异常者的19.4%,72.3%肝酶异常者符合IAIHG修订的AIH标准,而采用简化标准时AIH则为66.7%,然而,这些患者中仅13.8%有符合AIH的肝活检结果. 此研究表明,AIH可能出现于SLE的病程中,但由于二者的生化指标相似,应用IAIHG评分系统和简化标准很可能会将SLE的肝损害误认为AIH,为确定AIH诊断,对于肝酶异常的全部SLE患者应实施肝活检. 因此,对于既符合SLE诊断标准又同时具有AIH临床病理表现的病例,应视为AIH-SLE OS.

## 4 AIH-SSc PM重叠综合征(AIH-SSc PM OS)

AIH-SSc PM OS是指患者在同一时间段或病程中同时具备AIH和SSc PM两种疾病的临床、生物化学、免疫学以及组织学特征的一种疾病状态<sup>[11,52]</sup>,但IAIHG并不认同此定义<sup>[14]</sup>,Efe等<sup>[31]</sup>也视SSc PM仅为AIH患者的一种肝外自身免疫性疾病,而非OS. SSc是一种以皮肤和内脏器官纤维化、微血管系统显著改变以及免疫学异常为主要特征的自身免疫性疾病<sup>[11,52]</sup>,PM是一种以对称性肌无力、肌萎缩和肌痛为主要表现的自身免疫性疾病<sup>[11]</sup>,SSc与PM重叠,使临床表现更为复杂<sup>[11]</sup>. Pamfil等<sup>[11]</sup>首次报道了1例AIH、SSc、PM及脑血管炎共存于同一患者的病例,并称其为AIH-SSc PM OS. 依据ANA阳性,血清球蛋白及转氨酶升高,肝活检示门管区及小叶内浆细胞浸润、碎屑样坏死及纤维化,并除外病毒性肝炎、酒精或药物性肝损害,该患被诊断为AIH,经强的松龙(prednisolone)和AZA治疗后不久,患者即出现严重的吞咽困难,被诊断为胃-食管念珠菌病,病情进一步恶化,出现疲劳、

近端肌无力、体质量下降及胃肠道症状导致的脱水,进而出现认知功能障碍、困惑、焦虑以及毛细血管扩张显著增加. 实验室检查示白细胞、血小板减少,ALT、AST、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)、球蛋白增加,ANA、抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, APA)阳性,超声心动图示少量心包积液,肺CT示渗出性肺炎及早期纤维化. 肌活检示活动性肌炎. 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)T2-加权示大脑血管炎性病变. 据此,补充诊断为SSc、PM及脑血管炎,予甲基强的松龙和环磷酰胺联合冲击治疗,同时继续抗真菌治疗. 3 mo后,患者的肌力、认知障碍、焦虑状态、肝酶及白细胞等均明显恢复.

## 5 PBC-PSC重叠综合征(PBC-PSC OS)

PBC-PSC OS是指患者同时具备PBC和PSC两种疾病的临床、组织学及影像学特征的一种疾病状态,目前仅有个别病例报告<sup>[53]</sup>. Jeevagan<sup>[54]</sup>报道1例罹患PBC 17年的女性PBC-PSC OS病例,该患具有胆汁淤积的典型临床和生化特征,ERCP及磁共振胆胰管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)均显示典型的PSC特征,肝脏组织学示汇管区大量淋巴细胞浸润,且于中小胆管周围出现淋巴滤泡,但血清AMA、SMA、LKM均阴性,血清IgG、IgA、IgM也均在正常范围,经胆管内置放支架及UDCA治疗,患者症状、生化指标及影像学特征明显改善.

## 6 PBC-IgG4-SC重叠综合征(PBC-IgG4-SC OS)

PBC-IgG4-SC OS是指患者同时具备PBC和IgG4-SC两种疾病的临床、血清学、组织学及影像学特征的一种疾病状态,目前仅见1例病例报告<sup>[55]</sup>. Naitoh等<sup>[55]</sup>报道1例PBC与IgG4-SC重叠,经强的松龙和UDCA联合治疗成功的病例. 患者除血清转氨酶、AMA显著升高外,血清IgG4滴度为968 mg/dL(正常范围: 4.8-105 mg/dL),内镜逆行胰管造影(endoscopic retrograde pancreatography, ERP)显示,胰头部主胰管呈局灶性不规则狭窄,体尾部胰管呈节段性狭窄. 内镜逆行胆管造影(endoscopic retrograde cholangiography, ERC)示肝内胆管弥漫性狭窄. 胆管腔内超声(intraductal ultrasonography, IDUS)显示胆管壁连续性增厚. 肝活检病理显示,门管区及胆管壁



可见中等量的淋巴浆细胞浸润, 并可见大量的IgG4阳性浆细胞浸润。据此, 该病例诊断为PBC和IgG4-SC, 并经类固醇激素和UDCA联合治疗取得了较好的疗效。

## 7 结论

AILD OS通常包括AIH-PBC OS和AIH-PSC OS两种疾病, 而AIH-SLE OS、AIH-SSc PM OS、PBC-PSC OS及PBC-IgG4-SC OS迄今罕有报道, 其定义也仅为少数学者主张, 并未被多数学者认同。重叠综合征的存在使AILD的临床表现更为复杂, 诊断和治疗也面临诸多挑战, 在评估可能存在的AILD OS时, 必须兼顾肝炎性和胆管炎性成分的组织病理学证据, 只有存在典型的界面性肝炎, 同时又兼有破坏性肉芽肿性胆管炎或纤维性阻塞性胆管炎时, 才可考虑AILD OS的存在。因AILD OS相对少见, 目前尚缺乏大规模随机双盲的前瞻性研究, 而AILD OS这一定义迄今也尚存争议, 且仍未被IAIHG认同。因此对AILD OS的深入了解仍需时日。

## 8 参考文献

- 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]
- Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* 2012; 47: 498-503 [PMID: 22526272 DOI: 10.1007/s00535-012-0586-z]
- Lata J. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Dig Dis* 2012; 30: 212-215 [PMID: 22722441 DOI: 10.1159/000336704]
- 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
- 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
- Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 326-343 [PMID: 22918690 DOI: 10.1007/s10620-012-2367-1]
- Durazzo M, Premoli A, Paschetta E, Belci P, Span-dre 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]
- 黄颖秋. IgG4相关硬化性胆管炎的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2554-2561
- Longhi MS, Ma Y, Grant CR, Samyn M, Gordon P, Mieli-Vergani G, Vergani D. T-regs in autoimmune hepatitis-systemic lupus erythematosus/mixed connective tissue disease overlap syndrome are functionally defective and display a Th1 cytokine profile. *J Autoimmun* 2013; 41: 146-151 [PMID: 23287048 DOI: 10.1016/j.jaut.2012.12.003]
- Koshy JM, John M. Autoimmune hepatitis--SLE overlap syndrome. *J Assoc Physicians India* 2012; 60: 59-60 [PMID: 23547416]
- Pamfil C, Zdrenghea MT, Mircea PA, Manzat Sap-lacan RM, Rednic N, Rednic S. Systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome associated with autoimmune hepatitis and cerebral vasculitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 317-320 [PMID: 23012675]
- Lee H, Stapp RT, Ormsby AH, Shah VV. The usefulness of IgG and IgM immunostaining of periportal inflammatory cells (plasma cells and lymphocytes) for the distinction of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis and their staining pattern in autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 430-437 [PMID: 20154281 DOI: 10.1309/AJCPE93G-ZSHUNTAI]
- Talukdar A, Khanra D, Mukherjee K, Saha M. Autoimmune hepatitis in a teenage boy: 'overlap' or 'outlier' syndrome--dilemma for internists. *BMJ Case Rep* 2013; 2013 [PMID: 23396934 DOI: 10.1136/bcr-2012-008335]
- Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374-385 [PMID: 21067838 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.002]
- Zhao P, Han Y. Low incidence of positive smooth muscle antibody and high incidence of isolated IgM elevation in Chinese patients with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 1 [PMID: 22214224 DOI: 10.1186/1471-230X-12-1]
- Bonder A, Retana A, Winston DM, Leung J, Kaplan MM. Prevalence of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 609-612 [PMID: 21440668 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.019]
- Wang Q, Selmi C, Zhou X, Qiu D, Li Z, Miao Q, Chen X, Wang J, Krawitt EL, Gershwin ME, Han Y, Ma X. Epigenetic considerations and the clinical reevaluation of the overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013; 41: 140-145 [PMID: 23187010 DOI: 10.1016/j.jaut.2012.10.004]
- Geylan 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]
- Invernizzi P, Ransom M, Raychaudhuri S, Kosoy R, Lleo A, Shigeta R, Franke A, Bossa F, Amos CI, Gregersen PK, Siminovitch KA, Cusi D, de Bakker PI, Podda M, Gershwin ME, Seldin MF. Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with primary biliary cirrhosis. *Genes Immun* 2012; 13: 461-468 [PMID: 22573116 DOI: 10.1038/gene.2012.17]
- Chow IT, James EA, Gates TJ, Tan V, Moustakas AK, Papadopoulos GK, Kwok WW. Differential binding of pyruvate dehydrogenase complex-E2 epitopes by DRB1\*08: 01 and DRB1\*11: 01 is predicted by their structural motifs and correlates with disease risk. *J Immunol* 2013; 190: 4516-4524 [PMID: 23543758 DOI: 10.4049/jimmunol.1202445]
- Zepeda-Gomez S, Montaña-Loza A, Zapata-Colindres JC, Paz F, Olivera-Martinez M, López-Reyes A, Granados J, Vargas-Alarcón G. HLA-DR allele frequencies in Mexican mestizos with autoimmune

- liver diseases including overlap syndromes. *Immunol Invest* 2009; 38: 276-283 [PMID: 19811438]
- 22 Coss Adame E, Granados J, Uribe M, Torre A. Does HLA-DR7 differentiate the overlap syndrome of auto-immune hepatitis-primary biliary cirrhosis (AIH-PBC) from those with auto-immune hepatitis type 1? *Ann Hepatol* 2011; 10: 28-32 [PMID: 21301006]
  - 23 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]
  - 24 Himoto T, Yoneyama H, Kurokohchi K, Inukai M, Masugata H, Goda F, Haba R, Watanabe S, Senda S, Masaki T. Clinical significance of autoantibodies to p53 protein in patients with autoimmune liver diseases. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 125-129 [PMID: 22408762]
  - 25 Núñez Martínez Ó, Marquina Ibáñez I, Ruiz Bravo-Burguillos E, Encinas Sotillos A, Erdozaín Sosa JC. [Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome in a patient with chronic hepatitis B infection]. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 382-387 [PMID: 23084258 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.07.007]
  - 26 Kaech C, Pache I, Raoult D, Greub G. Coxiella burnetii as a possible cause of autoimmune liver disease: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 8870 [PMID: 19830243 DOI: 10.4076/1752-1947-3-8870]
  - 27 黄颖秋. 非酒精性脂肪性肝炎发病机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3181-3188
  - 28 Tsuneyama K, Baba H, Kikuchi K, Nishida T, Nomoto K, Hayashi S, Miwa S, Nakajima T, Nakanishi Y, Masuda S, Terada M, Imura J, Selmi C. Autoimmune features in metabolic liver disease: a single-center experience and review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 143-148 [PMID: 23842720 DOI: 10.1007/s12016-013-8383-x]
  - 29 Katsushima F, Takahashi A, Sakamoto N, Kanno Y, Abe K, Ohira H. Expression of micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cells from primary biliary cirrhosis patients. *Hepatol Res* 2013 Jul 9. [Epub ahead of print] [PMID: 23834361 DOI: 10.1111/hepr.12198]
  - 30 Katsushima F, Takahashi A, Suzuki T, Ejiri Y, Abe K, Ohira H. A case of overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis with marked elevation of IgM. *Fukushima J Med Sci* 2013; 59: 63-67 [PMID: 23842517 DOI: 10.5387/fms.59.63]
  - 31 Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, Berlot AH, Purnak T, Muratori L, Quarneti C, Yüksel O, Thiéfin G, Muratori P. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extra-hepatic autoimmune diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 531-534 [PMID: 22465972 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350f95b]
  - 32 Korkmaz H, Bugdaci MS, Temel T, Dagli M, Karabagli P. Autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome concomitant with immune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura (Evans syndrome). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: e45-e50 [PMID: 23273499 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.11.001]
  - 33 Aksoy EK, Yilmaz B, Köklü S. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome developed in a patient with vitiligo and Hashimoto thyroiditis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 121-122 [PMID: 23196727 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328359493e]
  - 34 Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 530-534 [PMID: 20304098 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.03.004]
  - 35 Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, Lindor K. Auto-immune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 345-353 [PMID: 19888204 DOI: 10.1038/ajg.2009.616]
  - 36 Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3368-3373 [PMID: 18528934 DOI: 10.3748/wjg.14.3368]
  - 37 Ozaslan E, Efe C, Akbulut S, Purnak T, Savas B, Erden E, Altiparmak E. Therapy response and outcome of overlap syndromes: autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis compared to autoimmune hepatitis and autoimmune cholangitis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 441-446 [PMID: 20698205]
  - 38 Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, Komori A, Yokokawa J, Yoshizawa K, Abe M, Miyake Y, Kikuchi K, Ohira H, Zeniya M, Yamamoto K, Ishibashi H, Onji M, Nakanuma Y, Tsubouchi H, Takikawa H. Primary biliary cirrhosis - Autoimmune hepatitis overlap syndrome: A rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan. *Hepatol Res* 2011; 41: 877-886 [PMID: 21883738 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00844.x]
  - 39 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]
  - 40 Bhanji RA, Mason AL, Girgis S, Montano-Loza AJ. Liver transplantation for overlap syndromes of autoimmune liver diseases. *Liver Int* 2013; 33: 210-219 [PMID: 23146117 DOI: 10.1111/liv.12027]
  - 41 Lamia S, Sana K, Rachid J, Hajer A, Leila M, Nabil T, Mongia H. Autoimmune hepatitis-primary sclerosing cholangitis overlap syndrome complicated by inflammatory bowel disease. *Tunis Med* 2012; 90: 899-900 [PMID: 23247795]
  - 42 Hunter M, Loughrey MB, Gray M, Ellis P, McDougall N, Callender M. Evaluating distinctive features for early diagnosis of primary sclerosing cholangitis overlap syndrome in adults with autoimmune hepatitis. *Ulster Med J* 2011; 80: 15-18 [PMID: 22347734]
  - 43 Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K, Haider M, Guindi M, Heathcote EJ. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2008; 47: 949-957 [PMID: 18200555 DOI: 10.1002/hep.22073]
  - 44 Lüth S, Kanzler S, Frenzel C, Kasper HU, Dienes HP, Schramm C, Galle PR, Herkel J, Lohse AW. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 75-80 [PMID: 18769363 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318157c614]
  - 45 Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap



- syndrome in inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 420-436 [PMID: 22306055 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.10.007]
- 46 Larsen EP, Bayat A, Vyberg M. Small duct autoimmune sclerosing cholangitis and Crohn colitis in a 10-year-old child. A case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2012; 7: 100 [PMID: 22891962 DOI: 10.1186/1746-1596-7-100]
- 47 Olsson R, Glaumann H, Almer S, Broomé U, Lebrun B, Bergquist A, Björnsson E, Prytz H, Danielsson A, Lindgren S. High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 190-196 [PMID: 19327611 DOI: 10.1016/j.ejim.2008.06.004]
- 48 Malik TA, Gutierrez AM, McGuire B, Zarzour JG, Mukhtar F, Bloomer J. Autoimmune hepatitis-primary sclerosing cholangitis overlap syndrome complicated by Crohn's disease. *Digestion* 2010; 82: 24-26 [PMID: 20160443 DOI: 10.1159/000273735]
- 49 Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms - IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1273-1291 [PMID: 21501198 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04658.x]
- 50 Usta Y, Gurakan F, Akcoren Z, Ozen S. An overlap syndrome involving autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus in childhood. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2764-2767 [PMID: 17569152]
- 51 Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Ozbalkan Z, Karaaslan Y, Altıparmak E, Muratori P, Wahlin S. Autoimmune liver disease in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 147 cases. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 732-737 [PMID: 21348808 DOI: 10.3109/00365521.2011.558114]
- 52 Klein R, Hintz E, Staehler G. Exacerbation of AIH in a patient with an AIH/systemic sclerosis overlap syndrome and pulmonary arterial hypertension treated with the endothelin-1 receptor antagonist sitaxentan. *BMJ Case Rep* 2012; 2012 [PMID: 22802555 DOI: 10.1136/bcr-01-2012-5494]
- 53 卞兆连, 尤征瑞, 马雄. 自身免疫性肝病重叠综合征的诊断与治疗. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 601-604
- 54 Jeevagan A. Overlap of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis - a rare coincidence or a new syndrome. *Int J Gen Med* 2010; 3: 143-146 [PMID: 20531971]
- 55 Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Nojiri S, Takahashi S, Joh T. A case of IgG4-related sclerosing cholangitis overlapped with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2012; 51: 1695-1699 [PMID: 22790128 DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7327]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**  
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,  
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China  
Fax: +852-3177-9906  
Telephone: +852-6555-7188  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

