

自身免疫性肝病诊断相关指标的最新进展

林萍, 姜春萌

林萍, 姜春萌, 大连医科大学附属第二医院消化内科 辽宁省大连市 116023

林萍, 在读硕士, 主要从事胃肠疾病及肝病的研究.

作者贡献分布: 本文综述由林萍完成; 姜春萌审核.

通讯作者: 姜春萌, 主任医师, 硕士生导师, 116023, 辽宁省大连市沙河口区中山路467号, 大连医科大学附属第二医院消化内科. 13940891419@163.com
电话: 0411-84671291

收稿日期: 2016-08-10

修回日期: 2016-09-02

接受日期: 2016-09-05

在线出版日期: 2016-10-18

Latest advances in diagnosis of autoimmune liver disease

Ping Lin, Chun-Meng Jiang

Ping Lin, Chun-Meng Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, Liaoning Province, China

Correspondence to: Chun-Meng Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 467 Zhongshan Road, Shahekou District, Dalian 116023, Liaoning Province, China. 13940891419@163.com

Received: 2016-08-10

Revised: 2016-09-02

Accepted: 2016-09-05

Published online: 2016-10-18

Abstract

Autoimmune liver disease (AILD) includes autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, and overlap syndromes. AILD is the main inducing factor for late chronic liver failure, and in Western countries it is also one of the major liver diseases

for which orthotopic liver transplantation is performed. In recent years, with the increasing incidence of AILD in both China and other countries, clinicians have paid more and more attention to AILD. Further standardization of diagnostic criteria for AILD has become a new hot research topic, and experts and scholars have put forward some corresponding opinions. This article describes the latest advances in the diagnosis of AILD.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune hepatitis; Primary biliary cholangitis; Primary sclerosing cholangitis; Overlap syndrome; Diagnosis

Lin P, Jiang CM. Latest advances in diagnosis of autoimmune liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(29): 4085-4091 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4085.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4085>

摘要

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)包括: 自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎及其中任意两种疾病之间的重叠综合征. AILD是晚期慢性肝功能衰竭的关键诱发因素, 也是西方国家进行原位肝移植的主要肝病之一. 近年来, 随着国内外报道AILD的发病率逐渐上升, 临床上对AILD关注度提高. AILD诊断标准的进一步规范和统一成为肝病研究领域新热点, 各专家学者提出了相应的见解, 以下对AILD最新的诊断进展进行综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

背景资料

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是晚期慢性肝功能衰竭的关键诱发因素之一. 近年来, 国内外报道AILD的发病率逐渐上升, 越来越多的临床医生重视该病, 不断深入研究该病并总结和归纳新的诊断指标及其意义, 旨在提高诊断的敏感性和特异性.

同行评议者

郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科

■ 研发前沿

目前AILD的诊断标准尚未规范和统一, 部分诊断指标有待于开展大规模临床试验, 进行多中心的随机对照前瞻性的研究, 以优化诊断标准, 帮助临床医生及时对AILD患者进行干预, 延缓疾病发展。

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自身免疫性肝炎; 原发性胆汁性胆管炎; 原发性硬化性胆管炎; 重叠综合征; 诊断

核心提要: 根据文献报道, 自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)发病率逐渐上升, 越来越多的专家学者关注此病, 并探索特异性和敏感性更高的指标。本文总结了AILD诊断相关指标的最新进展, 以帮助临床医生早期诊断, 改善患者预后。

林萍, 姜春萌. 自身免疫性肝病诊断相关指标的最新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4085-4091 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4085.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i29.4085>

0 引言

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一组由自身免疫介导的以肝脏病理损伤和肝功能异常为重要表现的非传染性肝病, 其病因及发病机制尚不完全清楚。AILD主要表现为肝胆损伤, 包括: 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎, 以及AILD的重叠综合征(overlap syndrome, OS)^[1]。近年来, 越来越多的临床医生重视该病, 不断深入研究该病并总结和归纳相关病例诊疗经验。以下介绍AILD诊断的国内外进展。

1 AIH诊断

AIH是机体免疫系统对自身组织抗原丧失免疫耐受的肝脏实质炎症, 主要特点为血清自身抗体阳性、 γ -球蛋白血症和/或高免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、肝组织学存在界面性肝炎, 可发展为肝硬化、肝衰竭, 甚至死亡^[2]。AIH常合并甲状腺炎(10%-23%)、糖尿病(7%-9%)、干燥综合征(1%-4%)等其他系统或器官的自身免疫性疾病^[3]。其诊断需要综合临床表现、实验室检查、肝组织学检查并排除其他疾病所致的肝脏损伤, AIH是一个排除性诊断。

1.1 临床表现 亚太多个国家统计数据显示AIH好发于中老年女性, 青少年患者相对少见^[4]。AIH临床表现多样^[5], 大多隐匿起病, 也可急性发作, 引起急性肝衰竭。表现为乏力、嗜睡、

黄疸、全身不适等慢性肝病症状。体格检查可发现肝脾增大及腹水等体征。部分患者诊断时已发生肝硬化^[6], 少数患者可有周围性水肿及发热等非特异性症状或者无症状。

1.2 实验室检查

1.2.1 血清生物化学指标: 主要表现为谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高, 但其升高水平并不能精确反映肝内炎症程度^[5], 也不能排除AIH诊断。血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)可正常或轻度升高。

1.2.2 免疫学检查: (1)血清免疫球蛋白: 特征性血清免疫学表现为IgG和/或 γ -球蛋白升高。其中, 血清IgG水平可反映肝内炎症程度, 故在诊断及后期随访过程中, 可监测IgG水平以及时判断病情; (2)自身抗体及分型: 大多数AIH患者血清中存在一定滴度的自身抗体, 但大多特异性不高, 故临床上容易漏诊。甘凤丽等^[2]研究证明: 间接免疫荧光法和免疫印迹法联合检测自身抗体有利于提高AIH的诊断率、分型及与其他AILD鉴别。

AIH可分为两种类型: 1型AIH: 抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)和/或抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibodies, ASMA), 或抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(anti-soluble liver antigen/liver pancreas antigen, 抗-SLA/LP)阳性; 2型AIH: 抗肝肾微粒体抗体-1型(anti-liver kidney microsome-1, 抗LKM-1)和/或抗肝细胞溶质抗原-1型(anti-liver cytosol-1, 抗LC-1)阳性。其中, 抗-SLA/LP对AIH具有较高特异性, 有报道其特异度接近100%, 但检出率较低。抗-SLA/LP阳性常提示炎症较重、进展较快、易复发等^[7]。有学者建议将3型AIH定义为抗-SLA/LP阳性, 但目前学术界尚未达成共识。

对于临床高度怀疑自身免疫肝病的患者, 为辅助临床诊断与鉴别诊断, 可进一步检测ANA的特异性抗体, 如dsDNA、SSA/SSB、sp100、gp210等。对于常规抗体未见异常, 但临床仍高度怀疑AIH者, 可进一步检测非典型核周型抗中性粒细胞胞质抗体和抗去唾液酸糖蛋白受体抗体等其他自身抗体辅助诊断。AIH新发现的抗体包括: 纤维激动蛋白家族的细胞骨架交联蛋白^[4], 核糖体蛋白^[8], 白介素-4受体^[9]等, 目前研究尚未明确其诊断意义。

Kanno等^[10]研究提示, 烯醇丙酮酸磷酸羧激酶2可能成为诊断AIH的新的血清标志物。Tan等^[11]采用ELISA法研究发现抗乳铁蛋白抗体和抗髓过氧化物酶抗体两者具有较高的临床诊断价值, 可与其他自身抗体联合用于AIH的诊断。此外, Wang等^[12]首次运用质磁共振光谱法分析包括AIH在内的几种AILD的代谢组文库, 为AIH诊断提供了新思路。

1.3 肝组织学检查 肝组织学检查对于AILD的诊断、鉴别诊断、分期及分级有重要价值。除非有禁忌证, 否则治疗前均应行肝活组织检查^[13]。AIH典型肝组织学特征为: 界面性肝炎、肝细胞玫瑰花环样改变、淋巴浆细胞浸润和小叶中央坏死等^[14]。若AIH患者肝组织学仍有轻度界面炎, 则停用免疫抑制剂后大部分会复发^[15], 故肝组织检查对于初诊和复诊的AIH患者均有重要价值。

1.4 诊断标准 国际自身免疫性肝炎小组(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)1993年制定、1999年修订的AIH描述性诊断标准和诊断积分系统^[16]具有较好的灵敏性和特异性, 主要针对临床表现不典型病例, 但是涉及项目较多, 临床难以运行, 多用于科研。故IAIHG于2008年提出了AIH简化诊断标准^[17]。其包括血清IgG水平、肝组织学、自身抗体及除外病毒性肝炎4个部分。Qiu等^[18]验证了简化积分标准对于我国AIH患者具有良好的敏感性和特异性。Czaja^[19]对比认为1999年的评分标准灵敏性强, 更适用于临床不典型病例和科研, 而2008年的简化诊断标准特异性强, 更适用于排除诊断。简化积分系统可用于AIH患者的临床诊断, 但容易漏诊部分不典型患者。2010年美国肝病协会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)的AIH诊断指南推荐: (1)ALT值>5倍正常值上限(upper limit of normal, ULN); (2)IgG>2倍ULN和/或ASMA阳性; (3)汇管区淋巴细胞、浆细胞浸润和中到重度界面性肝炎。对于简化诊断评分系统不能确诊的临床不典型病例, 为避免漏诊, 推荐应用综合诊断积分系统进行评分^[18]。

1.5 鉴别诊断 AIH的诊断需排除病毒性、代谢性、遗传性和药物性等其他可导致慢性肝炎的疾病。ANA、ASMA是AIH的非特异性抗体, 故诊断AIH时需要排除其他免疫性疾病, 如

PBC、PSC、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等。

2 PBC诊断

PBC是一种慢性胆汁淤积性疾病, 是典型的AILD, PBC的发病率和患病率逐年增长^[20], 多见于中年女性^[21]。目前病因不明^[22]。自身免疫耐受缺陷是疾病发生、发展的重要因素^[22]。对于PBC的胆汁淤积, 如果能够早期诊断、规范治疗能显著改善预后^[23], 大部分患者不一定会发展至肝硬化。近年来, 国内外专家建议将“原发性胆汁性肝硬化”更名为“原发性胆汁性胆管炎”更能反映PBC的病理学特点, 并得到证实^[24]。

2.1 临床表现 大多患者在疾病初期无症状, 后期主要表现为乏力、瘙痒, 皮肤巩膜黄染^[25], 晚期出现肝硬化各种并发症^[22]。Newton^[26]研究发现PBC患者可存在中-重度的精力集中及记忆力障碍并逐渐恶化, 也可表现为干燥综合征、皮肤的钙质沉着及雷诺现象^[27]。

2.2 实验室检查

2.2.1 生物化学检查: 主要表现为患者血清ALP和GGT升高^[28]。ALT和AST通常为正常或轻至中度升高, 一般不超过5倍ULN^[29]。

2.2.2 免疫学检查: IgM升高和抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性是PBC的典型免疫学特征。AMA可存在于不同疾病患者的血清中, 但AMA-M2是PBC主要的特异性抗体^[30]。有学者通过对AMA-M2阳性PBC患者进行试验, 结果表明AMA-M2抗体检测在PBC诊断中具有一定的特异性^[31], 能够区别PBC与肝外胆道系统损伤引起的黄疸^[32]。除了AMA, PBC还存在其他自身抗体, 如ANA, ASMA^[33]。抗SOX13抗体、抗SUMO-1抗体、SUMO-2抗体等在PBC诊断中的价值也有报道^[34], 但其意义仍需进一步验证。

2.3 影像学检查 对于有胆汁淤积表现的患者, 通过腹部超声、CT、磁共振成像等检查可以除外肝外胆道梗阻。

2.4 肝组织学检查 肝组织学表现为胆汁淤积性、进行性、非化脓性、破坏性小胆管炎, 最终发展为终末期肝病^[30]。

2.5 诊断标准 2009年AASLD的PBC诊疗指南^[35]及欧洲肝病协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)胆汁淤积性肝病实践

■ 相关报道

中华医学会肝病学会、中华医学会消化病学会和中华医学会感染病学会联合制订《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识》等4部专家共识, 成为我国肝病学界的重要转折点, 为进一步规范和统一AILD的诊断标准奠定基础。

■ 创新盘点

本文对近年来AILD诊断相关指标的最新进展进行系统回顾、梳理及总结, 内容全面、新颖, 条理清晰。

指南提出^[36]: 如果患者血清ALP升高, 影像学检查排除胆道梗阻, AMA阳性($\geq 1:40$), 即诊断为PBC. Bowlus等^[37]提出, PBC的诊断至少需满足以下3条指标中的2条, 即血清AMA阳性、持续的血清ALP升高以及肝组织病理学符合PBC. 当AMA抗体阳性时, 肝组织学检查并非必须, 其意义在于明确疾病的活动度及分期^[38]. 当AMA抗体阴性时, 结合患者存在PBC的临床表现、生化及组织学特征, 也诊断为PBC^[39]. 此时检测PBC较高特异性的ANA亚类, 如抗-sp100、抗-p62、抗-gp210、抗着丝点抗体(anticentromere antibody, ACA)及抗-Sp140等有助于明确诊断. 这种AMA阴性的PBC患者约占10%-15%^[40]. ANA阳性可作为PBC的辅助诊断, 对病情进展和预后判断有重要价值, 尤其AMA阴性的患者^[41]. 如ANA亚类仍为阴性, 须进行肝组织学检查. 但要注意, AIH、系统性硬化症及特发性血小板减少性紫癜等疾病也可存在AMA阳性, 此时需综合各项检查指标明确诊断.

3 PSC诊断

PSC是一种慢性胆汁淤积性疾病, 其原因不明, 主要特征为肝内外胆管炎症和纤维化, 进而发展为多灶性胆管狭窄, 最终进展为终末期肝病^[42]. 研究^[43]报道本病多见于青、中年男性, 男性多于女性.

3.1 临床表现 PSC临床表现存在个体差异, 大多数患者隐匿起病, 早期常无明显临床症状, 病情逐渐加重导致胆管炎症和胆道梗阻, 表现为乏力、瘙痒、黄疸及腹部不适等症状, 最后可能发展为肝硬化、肝衰竭, 甚至出现脂溶性维生素缺乏症、代谢性骨疾病、胆管癌等并发症. 故早期诊断及治疗对于PSC患者的预后具有重要意义. 如果IBD患者的实验室检查提示胆汁淤积的表现, 要警惕并发PSC^[44].

3.2 实验室检查

3.2.1 血清生物化学: PSC典型生化表现为胆汁淤积, 即ALP、GGT活性升高.

3.2.2 血清免疫学检查: 与PBC不同, PSC无特异性、诊断性的血清学检查^[44]. 80%的PSC患者核周抗中性粒细胞抗体阳性, 20%-50%的患者ANA和ASMA阳性^[45].

3.3 影像学检查 临床常用磁共振胆管造影(magnetic resonance cholangiography, MRCP)

及内镜逆行胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-graphy, ERCP)进行诊断, 典型胆管造影表现为多灶性胆管狭窄和节段性胆管扩张, 呈“串珠样”改变^[45]; 肝外胆管病变主要表现为胆管粗细不均匀, 边缘毛躁欠光滑, 呈“枯树枝”样改变. 其中ERCP为有创性检查, 易引起出血、穿孔、胰腺炎、细菌性胆管炎等并发症. 目前MRCP显示胆道系统梗阻的准确性与ERCP相当^[46], 且具有无创、经济、无放射性等优势. EASL建议对疑诊PSC者首先行MRCP检查, 若不能确诊, 再考虑进行ERCP检查^[47]. 另外, 经腹部超声检查可显示肝内外胆管结石、胆管癌、术后胆道狭窄等与PSC有相似临床症状疾病的鉴别诊断, 可作为肝胆道疾病临床检查的初始筛查.

3.4 肝组织学检查 PSC特征性改变是门脉及胆管周围炎症和“洋葱皮”样纤维化, 伴胆管周围纤维化及桥状坏死^[48]. 肝组织学检查对于PSC的诊断不是必须的, 但是约有5%的PSC患者病变仅累及肝内小胆管, 此时胆道造影检查正常, 结合临床、生化及组织学改变符合PSC, 故临床上诊断小胆管型PSC.

3.5 PSC诊断标准 PSC的诊断目前国内外尚无统一标准, Myens标准^[49]推荐: 临床上出现间断/持续性黄疸; 胆汁淤积性指标ALP、GGT升高, 伴肝功能ALT、AST异常; ERCP提示肝内外胆管呈“串珠样”或“枯树枝”样改变: 组织学呈“洋葱皮”样纤维化; 无胆道手术史; 排除胆道结石、胆管先天异常、胆管癌、PBC及继发性硬化性胆管炎, 即可诊断PSC.

3.6 鉴别诊断 主要与继发性胆管炎相鉴别, 引起继发性胆管炎常见病因包括: 胆总管结石、胆道手术创伤、化脓性胆管炎、胆道肿瘤性疾病及IgG4相关性胆管炎等. 同时也需要结合病史及辅助检查, 与其他胆汁淤积性疾病鉴别, 如AIH、PBC、慢性活动性肝炎、药物性肝损伤等.

4 OS诊断

OS又称变异综合征, Outler综合征, 其可能存在3种形式: 2种疾病共同存在; 1种主要疾病伴发另1种疾病的部分表现; 2种疾病在病程中相继出现^[50]. 在OS中, AIH-PBC最多见, 在AIH或PBC患者中占10%^[51]. 如果PBC患者ALT>5倍ULN、IgG>2倍ULN或ASMA阳性, 则需考虑

AIH-PBC OS的可能, 并进行肝组织学检查明确诊断^[52]. 关于OS的诊断, 目前国内外尚无统一标准^[53]. 2003年Yamamoto等^[54]提出了AIH-PBC OS的诊断标准. 2008年的简化诊断标准^[17]仍需验证. 2009年EASL的胆汁淤积性肝病的诊治指南^[36]认为AIH-PBC OS患者应具备PBC和AIH标准中至少各2项, 且病理显示中一重度淋巴细胞性碎屑坏死(界面性肝炎)为必备诊断条件. Kuiper等^[55]建立的OS最新诊断标准, 敏感性和特异性达90%以上, 但仍需更多临床病例证实.

5 结论

AILD是一组临床表现缺乏特异性的疾病, 诊断需要综合临床表现、生物化学检查、免疫学检查、肝组织学检查、影像学特征, 诊断标准尚须进一步规范 and 统一, 需要探索特异性、敏感性更高的诊断指标. 相信不久的将来, 人类对AILD的研究会取得更大发展.

6 参考文献

- 1 闫惠平. 重视自身免疫性肝病的临床诊断和治疗. *北京医学* 2012; 34: 435-436
- 2 甘凤丽, 郝秀春, 李昕, 赵红艳. 间接免疫荧光法联合免疫印迹法检测自身免疫性肝炎抗体的临床价值. *医疗装备* 2016; 29: 156-157
- 3 Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136-1141 [PMID: 21597932 DOI: 10.1007/s00535-011-0421-y]
- 4 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]
- 5 Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 60-83 [PMID: 25574080 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.60]
- 6 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]
- 7 Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002; 35: 475-483 [PMID: 12765472 DOI: 10.1080/0891693021000054101]
- 8 Calich AL, Viana VS, Cancado E, Tustumi F, Terrabuio DR, Leon EP, Silva CA, Borba EF, Bonfa E. Anti-ribosomal P protein: a novel antibody in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2013; 33: 909-913 [PMID: 23522300 DOI: 10.1111/liv.12155]
- 9 Zingaretti C, Arigò M, Cardaci A, Moro M, Crosti M, Sinisi A, Sugliano E, Cheroni C, Marabita F, Nogarotto R, Bonnal RJ, Marcatili P, Marconi M, Zignego A, Muratori P, Invernizzi P, Colombatto P, Brunetto M, Bonino F, De Francesco R, Geginat J, Pagani M, Muratori L, Abrignani S, Bombaci M. Identification of new autoantigens by protein array indicates a role for IL4 neutralization in autoimmune hepatitis. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11: 1885-1897 [PMID: 22997428 DOI: 10.1074/mcp.M112.018713]
- 10 Kanno Y, Watanabe H, Takahashi A, Abe K, Ohira H. Anti-phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 antibody in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2014; 44: 1019-1025 [PMID: 24238606 DOI: 10.1111/hepr.12276]
- 11 Tan L, Zhang Y, Peng W, Chen J, Li H, Ming F. Detection of anti-lactoferrin antibodies and anti-myeloperoxidase antibodies in autoimmune hepatitis: a retrospective study. *J Immunoassay Immunochem* 2014; 35: 388-397 [PMID: 24547729 DOI: 10.1080/15321819.2013.879450]
- 12 Wang JB, Pu SB, Sun Y, Li ZF, Niu M, Yan XZ, Zhao YL, Wang LF, Qin XM, Ma ZJ, Zhang YM, Li BS, Luo SQ, Gong M, Sun YQ, Zou ZS, Xiao XH. Metabolomic Profiling of Autoimmune Hepatitis: The Diagnostic Utility of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J Proteome Res* 2014 Jun 30. [Epub ahead of print] [PMID: 24940827 DOI: 10.1021/pr500462f]
- 13 王绮夏, 蒋翔, 连敏, 张琨, 阎娜, 孙春燕, 马雄. 2015年欧洲肝病学会临床实践指南: 自身免疫性肝炎. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 2000-2019
- 14 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015). *国际消化病杂志* 2016; 36: 1-17
- 15 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]
- 16 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 Büschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938 [PMID: 10580593 DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9]
- 17 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]
- 18 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 hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011; 54: 340-347 [PMID: 21056494 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.032]
- 19 Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune

应用要点

本文对AILD从种类、临床表现、生物化学检查、免疫学检查、肝组织学检查、影像学特征、诊断标准探讨和鉴别诊断等方面进行了全面的综述, 并就研发该病的特异性和敏感性诊断新指标进行了探讨, 这对于提高临床和病理医师对该类疾病的认识具有重要的意义.

■名词解释

免疫耐受: 指对
抗原特异性应
答的T细胞和B
细胞在抗原刺
激下不能被激
活, 不能产生特
异性免疫效应
细胞及特异性
抗体, 从而不能
正常执行免疫
应答的现象;
磁共振胆管造
影(MRCP): 使
用重T2加权技
术, 使T2弛豫时
间较长呈高信
号的胆胰管、
胃及十二指肠
等含液体的器
官清晰显示, 并
与周围组织形
成鲜明的对比。
对胆、胰管梗
阻性病变的诊
断具有很好的
敏感度、特异
度和准确度。

- hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 58-72.e4 [PMID: 20451521 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.053]
- 20 Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KM, Witteman EM, Hamann D, Witterman BJ, Beuers U, Ponsioen CY. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014; 34: e31-e38 [PMID: 24387641 DOI: 10.1111/liv.12434]
- 21 Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 1 [PMID: 18215315 DOI: 10.1186/1750-1172-3-1]
- 22 Shi TY, Zhang FC. Role of autoimmunity in primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7141-7148 [PMID: 23326118 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7141]
- 23 Czaja AJ. Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 74-80 [PMID: 17143100 DOI: 10.1097/BOR.0b013e328010c56b]
- 24 Shimoda S, Tanaka A. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2016; 113: 36-37 [PMID: 26743552 DOI: 10.11405/nisshoshi.113.36]
- 25 Abbas G, Jorgensen RA, Lindor KD. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 313-319 [PMID: 20458334 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.62]
- 26 Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, Sutcliffe K, Okonkwo O, Davidson A, Burt J, Blamire AM, Jones D. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology* 2008; 48: 541-549 [PMID: 18563843 DOI: 10.1002/hep.22371]
- 27 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]
- 28 Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7683-7708 [PMID: 26167070 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7683]
- 29 陈成伟, 成军, 窦晓光, 段维佳, 段钟平, 范建高, 傅青春, 高春芳, 侯金森, 胡和平, 胡锡琪, 黄建荣, 韩涛, 韩英, 贾继东, 陆伦根, 刘玉兰, 马雄, 茅益民, 南月敏, 牛俊奇, 邱德凯, 任红, 尚佳, 唐红, 王贵强, 王吉耀, 王建设, 王磊, 王宇明, 魏来, 许建明, 徐铭益, 谢青, 谢渭芬, 徐小元, 杨长青, 杨云生, 尤红, 曾民德, 张文宏, 张跃新, 周新民, 庄辉, 邹晓平. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015). *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1980-1988
- 30 Jiang XH, Zhong RQ, Yu SQ, Hu Y, Li WW, Kong XT. Construction and expression of a humanized M2 autoantigen trimer and its application in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1352-1355 [PMID: 12800255 DOI: 10.3748/wjg.v9.i6.1352]
- 31 Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 61-74 [PMID: 20186491 DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4]
- 32 Goudie RB, Macsween RN, Goldberg DM. Serological and histological diagnosis of primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 1966; 19: 527-538 [PMID: 5333256 DOI: 10.1136/jcp.19.6.527]
- 33 Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wiesierska-Gadek J. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 298-310 [PMID: 16143945 DOI: 10.1055/s-2005-916321]
- 34 Miyachi K, Hankins RW, Matsushima H, Kikuchi F, Inomata T, Horigome T, Shibata M, Onozuka Y, Ueno Y, Hashimoto E, Hayashi N, Shibuya A, Amaki S, Miyakawa H. Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study. *J Autoimmun* 2003; 20: 247-254 [PMID: 12753810 DOI: 10.1016/S0896-8411(03)00033-7]
- 35 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]
- 36 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]
- 37 Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 441-444 [PMID: 24424173 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.041]
- 38 Leuschner U. Primary biliary cirrhosis--presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 741-758 [PMID: 14594129 DOI: 10.1016/S1089-3261(03)00101-6]
- 39 蒋德强, 路遥, 申戈, 吴淑玲, 常敏, 吴云忠, 张璐, 李明慧, 谢尧. 血清AMA-M₂阳性原发性胆汁性肝硬化1例. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2015; 7: 149-150
- 40 Il'ichenko LI, Golovanova EV, Tsaregorodtseva TM, Serova TI, Gudkova RB. [Current understanding of primary biliary cirrhosis]. *Ter Arkh* 2005; 77: 50-54 [PMID: 15807453]
- 41 郭亚平, 王春光, 刘欣, 王伟, 王素梅, 魏志敏, 高振庄, 李立维, 郭淑琴. 抗线粒体抗体-M₂阳性体检人群与原发性胆汁性肝硬化患者相关临床特征横断面比较. *中西医结合肝病杂志* 2015; 25: 356-359
- 42 Stammberger HR, Kennedy DW. Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995; 167: 7-16 [PMID: 7574267]
- 43 Weismüller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP. The challenges in primary sclerosing cholangitis--aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S38-S57 [PMID: 18304683 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.020]
- 44 Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145: 521-536 [PMID: 23827861 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.052]
- 45 Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010; 256: 387-396 [PMID: 20656832 DOI: 10.1148/radiol.10091953]
- 46 Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary

- sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 40: 39-45 [PMID: 15239084 DOI: 10.1002/hep.20287]
- 47 段维佳, 贾继东. 2010年美国肝病学会原发性硬化性胆管炎指南解读. *中国医学前沿杂志(电子版)* 2011; 3: 4-7
- 48 Cullen SN, Chapman RW. Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 933-948 [PMID: 15813829 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02407.x]
- 49 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]
- 50 Yokokawa J, Saito H, Kanno Y, Honma F, Monoe K, Sakamoto N, Abe K, Takahashi A, Yokokawa H, Ohira H. Overlap of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: Characteristics, therapy, and long term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 376-382 [PMID: 19817953 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06018.x]
- 51 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]
- 52 Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 326-343 [PMID: 22918690 DOI: 10.1007/s10620-012-2367-1]
- 53 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]
- 54 Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, Hiasa Y, Abe M, Onji M, Tsuji T. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 52-59 [PMID: 12560922 DOI: 10.1007/s005350300006]
- 55 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]

同行评价

本文内容新颖全面, 条理清楚, 讨论充分, 参考资料丰富, 具有一定的学术价值。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

