

自身免疫性肝炎肝硬化的诊治进展

甘霞宇, 俞慧宏*

重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月4日; 发布日期: 2024年4月12日

摘要

自身免疫性肝炎(AIH)是一种免疫介导的慢性炎症性肝病, 可发生在所有种族、性别和年龄, 约30%左右诊断时已发生肝硬化, 甚至部分患者出现肝硬化失代偿表现才被考虑诊断, 但患者已失去最佳治疗时机。标准免疫抑制治疗(糖皮质激素加或不加硫唑嘌呤)对AIH肝硬化患者而言, 尤其是失代偿患者, 其不良反应的发生率明显高于非肝硬化患者, 且应答率也低于非肝硬化患者。因此早期诊断, 早期干预治疗, 是改善AIH肝硬化患者转归和延长其生存期的重要措施。对于已进入肝硬化甚至失代偿阶段, 如何选择有效且不良反应小的治疗, 也是减少肝脏不良事件, 改善生存的有效手段。本文将从AIH肝硬化患者的诊治现状和研究进展作一综述, 为AIH肝硬化患者的早期诊断和更优化的治疗提供更多临床依据。

关键词

自身免疫性肝炎, 肝硬化, 诊断, 治疗

Progress in the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis and Cirrhosis

Xiayu Gan, Huihong Yu*

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Apr. 4th, 2024; published: Apr. 12th, 2024

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is an immune-mediated chronic inflammatory liver disease that can occur in all races, genders, and ages. About 30% of patients are diagnosed with cirrhosis, and some may even have decompensated liver cirrhosis before being considered for diagnosis. However, patients have lost the optimal treatment opportunity. Standard immunosuppressive therapy (corticosteroids with or without azathioprine) has a significantly higher incidence of adverse reac-

*通讯作者。

tions in AIH cirrhosis patients, especially in decompensated patients, and a lower response rate compared to non cirrhosis patients. Therefore, early diagnosis and intervention treatment are important measures to improve the prognosis and prolong the survival of AIH cirrhosis patients. For those who have achieved the stage of cirrhosis or even decompensation, choosing effective and minimally adverse treatments is also an effective way to reduce liver adverse events and improve survival. This article will provide a review of the current diagnosis and treatment status and research progress of AIH cirrhosis patients, providing more clinical evidence for early diagnosis and more optimized treatment of AIH cirrhosis patients.

Keywords

Autoimmune Hepatitis, Cirrhosis, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫性肝炎是一种免疫介导的慢性炎症性肝病,可发生在所有种族,男女皆可发病,发病年龄从婴儿到老年不等,但青年及中年各有一个发病高峰。据文献报道,近年来自身免疫性肝炎的患病率大约在 10~25/10 万人左右[1],且还在不断上升[2] [3],已成为除病毒性肝炎、非酒精性肝病及酒精性肝病外,最常见的肝脏疾病。自身免疫性肝炎一般表现为慢性、隐匿起病,其自然转归较差,若未经治疗,50%~90%的患者会发展为肝硬化或肝衰竭,其诊断主要是基于临床表现、实验室检查和肝组织学特征性表现,并排除其他肝病病因。自身免疫性肝炎大多起病隐匿,且具有异质性的疾病表现,加上许多医生对其认识不足,所以仍有许多患者误诊、漏诊,不明原因肝功能不全中有相当一部分患者是自身免疫性肝病患者,约有三分之一的成人患者在诊断时已发展到肝硬化阶段[4]。

肝硬化是各种慢性肝脏疾病的共同终末阶段,以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为病理特征。肝硬化分为代偿期和失代偿期两个阶段,临床上出现各种并发症(包括门脉高压引起的腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病,及肝细胞功能障碍所致的黄疸)是从代偿期进入失代偿期的标志。代偿期和失代偿期患者的预后完全不同,失代偿期患者死亡率较代偿期患者显著上升。此外,因失代偿期患者并发症的出现及全身代谢状态等的改变,两者的治疗策略和治疗方法上也有所不同。有研究显示,与无肝硬化的自身免疫性肝炎患者相比,自身免疫性肝炎肝硬化的患者死亡率明显增加。在 AIH 患者中,诊断时已发生肝硬化,或在疾病发展中逐步发生肝硬化,以及出现失代偿期并发症,都提示患者预后不良[5] [6],所以早期有效的治疗措施对自身免疫性肝炎肝硬化患者的转归和延长生存期至关重要,也是减少肝脏相关不良事件的主要手段。本综述旨在总结 AIH 肝硬化的现状和研究进展。

2. AIH 肝硬化诊治现状

2.1. AIH 及肝硬化的诊断

AIH 的诊断主要基于临床表现、实验室检查、肝组织学检查等,并需要排除其他肝病病因。

2.1.1. 临床表现

成人 AIH 患者的临床表现具有高度异质性,大部分患者为隐性发作,表现为无症状或非特异性临床

症状如疲劳、厌食等, 但部分患者可急性发作, 并表现为暴发性肝炎。

2.1.2. 实验室检查

AIH 主要的实验室特征为转氨酶升高、自身抗体阳性、免疫球蛋白 G (IgG) 水平升高。转氨酶的升高表明肝脏炎症的活动, 而血清 IgG 水平不仅是诊断的重要指标, 也是随访期间反映炎症活动的可靠、廉价的指标。IgG 水平和转氨酶水平正常化已成为 AIH 完全生化缓解的定义。

2.1.3. 自身抗体

自身抗体的检测不仅对 AIH 的诊断至关重要, 而且对其分类也至关重要。AIH 主要分为两种类型, 1 型 AIH (AIH-1) 患者表现为抗核抗体(ANA)和/或抗平滑肌抗体(SMA)阳性, 2 型 AIH (AIH-2) 患者主要表现为抗肝肾微粒体抗体 1 型(抗 LKM-1)和/或抗肝细胞溶质抗原 1 型(抗 LC-1)阳性。

ANA 是 AIH-1 的特征性抗体, 但特异性不高, 有极少部分的 AIH-2 患者中也可检测到 ANA 阳性。SMA 是 AIH-1 的特征性抗体, 特异性较高, 极少在 AIH-2 中出现。ANA 和 SMA 两种抗体同时阳性对 AIH-1 的诊断灵敏度为 43%, 相对较低, 但特异性为 99%, 准确率为 74% [7]。抗 LKM-1 是 AIH-2 的特征性抗体, 具有高度特异性, 在 AIH-1 患者中检测不到, 但是约 10% 的丙型肝炎患者中也会出现 [8] [9]。尽管抗 LKM-3 最常见于丁型肝炎患者, 但它也存在于约 10% 的 AIH-2 患者中, 在某些情况下可能是 AIH 的唯一血清学标志 [10]。抗 LC-1 是 AIH-2 的额外标志物, 可以单独存在, 但通常与抗 LKM-1 联合出现。抗可溶性肝抗原/肝胰腺抗体(抗 SLA/LP)于 1987 年首次被描述 [11], 其对 AIH-1 诊断的特异性可达到 99%, 并极少出现在 AIH-2 中, 其常常与抗 Ro-52 抗体同时阳性, 该抗体阳性往往提示患者需要永久免疫抑制治疗 [12]。既往研究提示, 该抗体的阳性可能与更严重的临床病程和更差的预后相关 [13]。还有研究表明, 抗 SLA/LP 阳性患者表现出初始完全生化缓解延迟、糖皮质激素停止率降低以及完全停止治疗后缓解率降低 [14]。核周抗中性粒细胞细胞质抗体(pANCA)是临床中不常测定但具有诊断重要性的自身抗体, 其通常在 AIH-1 中检测到, 而不存在于 AIH-2 中 [15]。

2.1.4. 肝组织学检查

除非具有禁忌症, 否则每个疑似 AIH 的患者都应该进行肝脏活组织检查。肝组织学检查能为 AIH 的诊断提供依据, 并且帮助与其他类型肝病进行鉴别。组织学证据仅能为 AIH 的诊断提供依据, 而不能仅凭组织学检查结果进行诊断, 因为正如 AIH 的临床表现具有异质性一样, AIH 的组织学表现也具有异质性。没有任何一种组织学表现对 AIH 具有高度特异性, 但 AIH 具有一些典型的组织学特征, 包括界面性肝炎、汇管区和小叶内淋巴-浆细胞浸润、肝细胞玫瑰样花环以及穿入现象 [16]。国际自身免疫性肝炎小组的自身免疫性肝炎简化评分标准将同时具备 4 项中的 3 项定义为典型的 AIH 组织学表现 [16]。然而, 最近的研究对肝细胞玫瑰样花环以及穿入现象作为典型的 AIH 组织学特征的可靠性提出了质疑, 并认为这两种组织学表现仅提示了肝细胞的损害 [17] [18]。国际 AIH 病理学小组最近发表了一项共识声明 [19], 提出了在组织学水平上诊断 AIH 的统一方法。这份共识的一致观点是, 肝细胞玫瑰样花环以及穿入现象不是 AIH 的特异性特征, 而被认为是炎症严重程度和再生的非特异性标志 [17] [18] [20]。共识认为, 在没有提示另一种肝脏疾病的组织学病变的情况下, 如果存在轻度以上小叶性肝炎伴或不伴小叶中心坏死性炎症, 并且至少具有以下三种特征之一: 1) 淋巴浆细胞浸润; 2) 界面性肝炎; 3) 门脉纤维化, 则被认为是高度怀疑的 AIH。如果肝组织学检查没有提示另一种肝脏疾病的组织学病变的情况下, 显示小叶性肝炎伴有或不伴小叶中心坏死性炎症, 并且没有 AIH 的上述三个特征中任何一个或者肝组织学检查具有上述任意一种特征但存在提示其他肝脏疾病的组织学特征, 则被认为是可能的 AIH。如果有组织学特征提示另一种肝病, 并且没有上述三种特征任意一种的话, 则被认为是不太可能的 AIH [17]。

2.1.5. 诊断标准

1992年, 一个由27名科学家组成的小组召开了一次会议, 旨在制定AIH的诊断标准。这个小组后来被称为国际自身免疫性肝炎小组(IAIHG)。IAIHG于1993年提出了一个评分系统[21], 并于1999年重新召集并发布了修订后的评分系统[22], 而后于2008年发布了简化的评分系统[16]。针对这些评分系统, 已经有可靠的数据支持他们的性能特征。Czaja及其同事将修订和简化评分标准应用于一个患有各种肝病的患者队列中。结果显示, 修订标准具有更高的灵敏度(100%对95%), 同时, 简化评分系统特异度更高(90%对73%), 并且更加准确(92%对82%) [23]。这项研究表明, 修订标准可能无法识别出IgG、抗体滴度或某些组织学特征没有显著升高的轻度疾病患者。因此, 评分系统是不可互换的, 应该根据具体的临床情况进行调整。例如, 简化评分标准有助于排除具有自身免疫特征的其他肝病患者的AIH诊断。同时, 修订标准的优势在于识别可能缺乏预期特征(高IgG血症和自身抗体的存在)或具有其他不典型特征的AIH患者[24]。

2.1.6. 肝硬化的诊断

肝硬化是各种慢性肝脏疾病的共同终末阶段, 是以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段[25]。肝硬化的诊断需综合考虑病因、病史、临床表现、并发症、治疗过程、检验、影像学及组织学等检查。临床可分为代偿期和失代偿期。代偿期肝硬化需满足以下条件之一: 1) 组织学符合肝硬化诊断。2) 内镜显示食管胃静脉曲张或消化道异位静脉曲张, 除外非肝硬化性门静脉高压。3) B超、肝脏硬度测定(LSM)或CT等影像学检查提示肝硬化或门静脉高压特征: 如脾大、门静脉 ≥ 1.3 cm, LSM测定符合不病同病因的肝硬化诊断界值。4) 无组织学、内镜或影像学检查者, 以下检查指标异常提示存在肝硬化(需符合4条中2条): ①血小板(PLT) $< 100 \times 10^9/L$, 且无其他原因可以解释; ②血清白蛋白(ALB) < 35 g/L, 排除营养不良或肾脏疾病等其他原因; ③凝血酶原国际标准化比率(INR) > 1.3 或凝血酶原时间(PT)延长(停用溶栓或抗凝药7 d以上); ④AST/PLT比率指数(APRI): 成人APRI评分 > 2 。需注意降酶药物等因素对APRI的影响。失代偿期肝硬化需满足以下条件: 1) 具备肝硬化的诊断依据。2) 出现门静脉高压相关并发症: 如腹水、食管胃静脉曲张破裂出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征等[25]。在AIH患者中, 约30%左右诊断时已发生肝硬化[2], 甚至部分患者出现肝硬化失代偿表现才被考虑诊断, 但患者已失去最佳治疗时机。

2.2. AIH 的治疗

自身免疫性肝炎的发病机制尚未完全明确, 目前总体治疗目标是缓解症状, 然后达到完全生化缓解(转氨酶和IgG完全正常化), 控制肝脏炎症, 防止进展为肝硬化和/或肝功能衰竭[25]。在这种情况下, 治疗基本上可以分为两个阶段: 诱导缓解阶段和维持治疗阶段。

2.2.1. 诱导缓解治疗

诱导缓解治疗的目标是完全生化缓解, 完全生化缓解只是组织学缓解的替代标志, 但其预测能力非常高[25]。达到完全生化缓解所需的时间可能有所不同, 通常可能需要长达六个月的时间。此外, 只有大约三分之二的患者真正实现了完全的生化缓解。长期以来, 转氨酶浓度在正常上限的两倍以内被认为是可以接受的, 但观察性研究表明, 这类患者很可能会发生纤维化的进展[26] [27]。另一方面, 实现完全生化缓解不仅可以阻止纤维化的进展, 还可以使其消退, 从而获得良好的长期预后[28]。因此, 实现完全生化缓解仍然是治疗的总目标。

标准一线治疗方案为泼尼松(龙)联合硫唑嘌呤治疗或者泼尼松(龙)单药治疗。关于泼尼松(龙)和硫唑嘌呤的起始剂量, 建议各不相同, 基于证据的建议数据有限。泼尼松(龙)起始剂量为0.5~1 mg/kg 体重,

美国指南推荐为 40~60 mg/d, 欧洲指南推荐为 1 mg/kg 体重, 而中国指南推荐为 30~40 mg/d。硫唑嘌呤应在糖皮质激素使用 2 周后开始添加, 欧洲中心通常以 1~2 mg/kg 体重的剂量使用硫唑嘌呤, 而在美国, 硫唑嘌呤传统上以 50 mg 的固定剂量使用, 中国的指南推荐为 50 mg/d 的剂量使用[25] [29] [30]。最近对在欧洲九个中心接受治疗的 451 名患者进行的一项大型回顾性分析显示, 0.5 mg/kg 体重的泼尼松龙起始剂量与广泛使用和推荐的 1 mg/kg 起始剂量相似有效, 反应率略慢, 但副作用较少[31]。因此, 只有在非常严重的急性疾病中才应给予高于 0.5 mg/kg 体重的剂量。

布地奈德用于非肝硬化性 AIH 患者已在多个国家获得批准。已有大型前瞻性实验证实, 100 名接受固定剂量 9 mg/天布地奈德治疗的患者, 与 103 名接受泼尼松 40 mg/天治疗的患者相比, 效果相似, 副作用较少[32], 但是该研究依然存在许多局限性: 一种有多次复发和缓解期的慢性病的盲法随机化阶段仅为 6 个月, IgG 水平的正常化不包括在反应标准中, 与布地奈德组根据生化反应的个体化减量计划相反, 泼尼松组遵循固定剂量减少计划, 无论有无反应, 这可能会导致潜在的治疗偏差。观察研究和个人经验表明, 布地奈德反应速度较慢, 因此通常需要更长的时间才能达到完全生化缓解[33] [34]。此外, IAIHG 的调查中, 没有专家使用布地奈德作为一线诱导剂治疗急性 AIH。因此, 布地奈德在 AIH 中的作用似乎主要基于其作为维持剂对没有出现类固醇副作用的非肝硬化患者的疗效, 而不是其作为一线诱导药的疗效[35]。值得一提的是, 布地奈德通过与泼尼松相同的类固醇受体发挥作用, 因此不应将布地奈德用于对传统类固醇治疗无效的患者。此外, 布地奈德可通过肝硬化患者门静脉侧支循环直接进入体循环而失去首过效应的优势, 同时还可能有增加门静脉血栓形成的风险, 故不推荐用于肝硬化患者。

2.2.2. 维持治疗

对治疗 AIH 患者很重要的一步是找到合适的维持疗法。对于大部分患者来说, 硫唑嘌呤 1~2 mg/kg/天的单药治疗或与低剂量糖皮质激素联合治疗[29]是有效的。如果可以实现完全生化缓解, 则应将免疫抑制治疗滴定至保持这种完全反应所需的水平, 如果可能的话, 最好完全停用糖皮质激素。

2.2.3. 二线和三线治疗

对硫唑嘌呤的不耐受是很常见的, 通常在治疗的最初几周内表现出来。如果患者对硫唑嘌呤不耐受, 优先选用 6-巯基嘌呤。作为硫唑嘌呤的第一代谢产物, 高达 50% 的对硫唑嘌呤不耐受的患者可耐受[36] [37]。如果患者对硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤不耐受, 则二线治疗的药物选择为吗替麦考酚酯, 通常剂量为 2 g/天。尽管在硫唑嘌呤不耐受的情况下, 霉酚酸酯是一种非常好的替代药物, 但对于硫唑嘌呤治疗无反应的患者, 它通常无效[38]。环孢菌素 A 和他克莫司为钙调磷酸酶抑制剂, 也可作为 AIH 的二三线治疗药物。一项小型前瞻性临床试验表明环孢菌素 A 与标准 AIH 治疗等效[39]。同时, 环孢菌素 A 也已成功用于对硫唑嘌呤和糖皮质激素无反应的 AIH 患者的替代疗法[40]。尽管他克莫司是一种比环孢菌素 A 更有效的钙调磷酸酶抑制剂, 肾毒性较小, 但很少有前瞻性研究数据支持[41]。

2.3. AIH 肝硬化的治疗

AIH 肝硬化代偿期及失代偿期的治疗

研究显示, 在 AIH 患者中, 糖皮质激素治疗可以使肝纤维化改善或无进展, 甚至在组织学上肝硬化可以得到逆转[29]。目前, 美国和欧洲的指南没有对 AIH 肝硬化患者是否使用糖皮质激素做出明确的推荐[29] [30]。中国指南推荐 AIH 肝硬化代偿期的患者使用糖皮质激素单药或联合硫唑嘌呤的方案进行治疗。但是鉴于大型对照研究和试验的数据有限, 这一建议只是基于专家的共识, 还需要更多证据等级高, 样本量足够的临床证据来支持[25] [30]。

相较于自身免疫性肝炎非肝硬化患者, 肝硬化患者发生药物不良反应的可能性更大。糖皮质激素会

增加消化性溃疡及胃肠道出血的风险,泼尼松(龙)等具有部分盐皮质激素的作用,通过增强肾脏的水钠潴留作用,会加重腹水和浮肿;诱发或加重感染是激素另一严重的不良反应,AIH 肝硬化患者,本身就容易发生感染,长期应用糖皮质激素使机体防御功能进一步降低,更易诱发各种感染,严重者可出现败血症、感染性休克等危及生命的并发症。肝癌是 AIH 肝硬化的并发症之一,长期应用免疫抑制治疗也可能会增加肝癌的发生率[42]。对于自身免疫性肝炎肝硬化患者而言,一方面,如果不进行免疫治疗,患者的肝脏炎症可能会慢性进展,最终导致肝硬化进展,另一方面,如果进行免疫抑制治疗,患者将承受药物不良反应所带来的巨大风险。糖皮质激素虽然可以使肝纤维化改善,但是糖皮质激素给肝硬化患者带来药物相关不良反应的风险性也相对较大。因此,对于自身免疫性肝炎肝硬化患者,临床医师更加需要权衡患者的获益风险比,确定患者获益最大的治疗方案。目前对于肝硬化失代偿期患者来说,糖皮质激素的作用尚不明确,国内外指南或共识没有明确的是否激素治疗的建议[43][44]。

此外,急性发作迅速演变为严重肝衰竭或终末期肝病及其并发症,包括肝细胞癌的患者推荐行肝移植(LT)。尽管 LT 的必要性没有单一可行的预测因素,但给药时 MELD 评分较高、糖皮质激素治疗的头几天内胆红素和 INR 水平没有改善以及组织学上存在坏死的患者更需要紧急移植[45]。肝移植是所有肝脏疾病的最终抢救性治疗,但在 AIH 中只起到很小的作用[46],因为 AIH 治疗的基石是通过及时诊断和充分的免疫抑制治疗避免肝移植。

3. AIH 肝硬化诊治的研究进展

3.1. AIH 肝硬化诊断研究进展

在 AIH 患者的随访过程中,肝硬化患者纤维化程度的评估是一个很重要的步骤。由于在疾病管理过程中通过活检评估肝纤维化是不可行的,因此在临床肝病学中已经使用血清生物标志物进行了无创评估,包括 APRI 和纤维化-4 (FIB-4)指数[47]。然而,最近对 APRI 和 FIB-4 诊断准确性的系统综述表明,它们在 AIH 中检测晚期纤维化和肝硬化的性能较差[48]。瞬态弹性成像(TE)是一种经过充分验证的、无创的评估肝纤维化的方法,在 AIH 患者中也是如此[27],因为在疾病过程中 LSM 的升高与疾病进展和结果有关[49]。

值得一提的是,转氨酶和 IgG 的正常化并不一定意味着组织学缓解,尤其是在肝硬化患者中。事实上,Laschtowitz 等人最近表明,ALT 正常的肝硬化 AIH 患者中只有 26%实现了组织学缓解,相比之下,88%的 ALT 正常的非肝硬化患者实现了组织学缓解。在分析中添加正常的 IgG 值仅适度提高了诊断性能,29%的 IgG 和 ALT 水平正常的肝硬化 AIH 患者实现了组织学缓解[50]。

3.2. AIH 肝硬化治疗的研究进展

AIH 肝硬化代偿期及失代偿期治疗的研究进展

目前关于自身免疫性肝炎后肝硬化激素治疗的研究论文发表较少,但截至目前,少数的文献已显示,糖皮质激素治疗具有较好的安全性和有效性。Yanni Li [44]的回顾性研究纳入了 96 例 AIH 接受了免疫抑制治疗的患者,其中 39 例有肝硬化,57 例无肝硬化,结果显示初始免疫抑制治疗对有肝硬化的 AIH 患者的疗效与无肝硬化患者相当。Zhaoyue Wang [43]等的回顾性研究纳入了 64 例接受糖皮质激素治疗和 18 例没有接受糖皮质激素治疗的自身免疫性肝炎肝硬化失代偿的患者,结果显示接受皮质类固醇治疗的患者无移植存活率明显高于未接受皮质类固醇治疗的患者。Sanchit Sharma [51]的回顾性研究提示,伴有失代偿肝硬化的 AIH 患者与代偿期的患者相比,服用糖皮质激素的结局更差,超过 70%的病人由于缺乏应答或不良反应而要求停药。还有关于糖皮质激素在 AIH 合并肝衰患者中疗效的研究,显示皮质类固醇治疗对于改善 AIH 引起的无肝移植肝衰竭患者的预后至关重要[52]。总体来说,目前关于 AIH 肝硬化使用

糖皮质激素的研究结论显示, 糖皮质激素治疗有优有劣, 尚存在争议。但是这些研究均为回顾性研究, 证据等级不足, 且样本量较小。

4. 总结与展望

AIH 的诊断仍然具有挑战性, 因其临床表现、实验室检查、组织学检查均具有异质性。实验室检查, 尤其是转氨酶及 IgG 和自身抗体不仅对患者的诊断具有重要意义, 还可以指导患者的治疗, 对预后的预测同样具有重要的作用。AIH 没有特异性的病理表现, 只具有典型的组织学表现, 国际 AIH 病理学小组最近发表了共识声明, 提出了在组织学水平上诊断 AIH 的统一方法。AIH 的两种诊断评分各有优势, 适用于不同的情况。综合考虑病因、病史、临床表现、并发症、治疗过程、检验、影像学及组织学等检查, 可在 AIH 患者中进行肝硬化的诊断。

AIH 的一线治疗方案是泼尼松(龙)联合硫唑嘌呤治疗或者泼尼松(龙)单药治疗, 但肝硬化患者发生药物不良反应的可能性更大, 因此 AIH 肝硬化患者特别是失代偿期患者的治疗方案, 尚存在争议。随着更多大规模、证据等级更高的临床研究的出现, AIH 肝硬化患者的治疗会更加规范。目前对于 AIH 肝硬化患者, 尤其是失代偿患者中使用激素的利与弊, 目前仍是亟待解决的临床问题。

参考文献

- [1] Tanaka, A., Mori, M., Matsumoto, K., *et al.* (2019) Increase Trend in the Prevalence and Male-to-Female Ratio of Primary Biliary Cholangitis, Autoimmune Hepatitis, and Primary Sclerosing Cholangitis in Japan. *Hepatology Research*, **49**, 881-889. <https://doi.org/10.1111/hepr.13342>
- [2] Werner, M., Prytz, H., Ohlsson, B., *et al.* (2008) Epidemiology and the Initial Presentation of Autoimmune Hepatitis in Sweden: A Nationwide Study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **43**, 1232-1240. <https://doi.org/10.1080/00365520802130183>
- [3] Feld, J.J., Dinh, H., Arenovich, T., *et al.* (2005) Autoimmune Hepatitis: Effect of Symptoms and Cirrhosis on Natural History and Outcome. *Hepatology*, **42**, 53-62. <https://doi.org/10.1002/hep.20732>
- [4] Czaja, A.J. and Carpenter, H.A. (2004) Decreased Fibrosis during Corticosteroid Therapy of Autoimmune Hepatitis. *Journal of Hepatology*, **40**, 646-652. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.01.009>
- [5] Van Den Brand Floris, F., Van Der Veen Koen, S., De Boer Ynto, S., *et al.* (2019) Increased Mortality among Patients with vs without Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 940-947.E2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.046>
- [6] Danielsson, B.Å., Marschall, H.-U., Bergquist, A., *et al.* (2017) Epidemiology and Causes of Death in a Swedish Cohort of Patients with Autoimmune Hepatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **52**, 1022-1028. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1335772>
- [7] Czaja, A.J. (2011) Performance Parameters of the Conventional Serological Markers for Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **56**, 545-554. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1501-1>
- [8] Abuaf, N., Lunel, F., Giral, P., *et al.* (1993) Non-Organ Specific Autoantibodies Associated with Chronic C Virus Hepatitis. *Journal of Hepatology*, **18**, 359-364. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(05\)80281-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(05)80281-8)
- [9] Muratori, P., Czaja, A.J., Muratori, L., *et al.* (2007) Evidence of a Genetic Basis for the Different Geographic Occurrences of Liver/Kidney Microsomal Antibody Type 1 in Hepatitis C. *Digestive Diseases and Sciences*, **52**, 179-184. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9495-4>
- [10] Strassburg, C.P., Obermayer-Straub, P., Alex, B., Durazzo, M., Rizzetto, M., Tukey, R.H., *et al.* (1996) Autoantibodies against Glucuronosyltransferases Differ between Viral Hepatitis and Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterology*, **111**, 1576-1586. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(96\)70020-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(96)70020-3)
- [11] Manns, M., Gerken, G., Kyriatsoulis, A., Staritz, M. and Meyer Zum Buschenfelde, K.H. (1987) Characterisation of a New Subgroup of Autoimmune Chronic Active Hepatitis by Autoantibodies against a Soluble Liver Antigen. *The Lancet*, **1**, 292-294. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)92024-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)92024-1)
- [12] Dalekos, G.N., Samakidou, A., Lyberopoulou, A., *et al.* (2022) Recent Advances in the Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Polish Archives of Internal Medicine*, **132**, Article No. 16334. <https://doi.org/10.20452/pamw.16334>
- [13] Ma, Y., Bogdanos, D.P., Hussain, M.J., Underhill, J., Bansal, S., Longhi, M.S., *et al.* (2006) Polyclonal T-Cell Res-

- ponses to Cytochrome P450IID6 Are Associated with Disease Activity in Autoimmune Hepatitis Type 2. *Gastroenterology*, **130**, 868-882. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.020>
- [14] Zachou, K., Weiler-Normann, C., Muratori, L., *et al.* (2020) Permanent Immuno-Suppression in SLA/LP-Positive Autoimmune Hepatitis Is Required Although Overall Response and Survival Are Similar. *Liver International*, **40**, 368-376. <https://doi.org/10.1111/liv.14280>
- [15] Vergani, D., Alvarez, F., Bianchi, F.B., Cancado, E.L., Mackay, I.R., Manns, M.P., *et al.* (2004) Liver Autoimmune Serology: A Consensus Statement from the Committee for Autoimmune Serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *Journal of Hepatology*, **41**, 677-683. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.08.002>
- [16] Hennes, E.M., Zeniya, M., Czaja, A.J., *et al.* (2008) Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, **48**, 169-176. <https://doi.org/10.1002/hep.22322>
- [17] Gurung, A., Assis, D.N., McCarty, T.R., *et al.* (2018) Histologic Features of Autoimmune Hepatitis: A Critical Appraisal. *Human Pathology*, **82**, 51-60. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.014>
- [18] De Boer, Y.S., Van Nieuwkerk, C.M., Witte, B.I., *et al.* (2015) Assessment of the Histopathological Key Features in Autoimmune Hepatitis. *Histopathology*, **66**, 351-362. <https://doi.org/10.1111/his.12558>
- [19] Lohse, A.W., Sebode, M., Bhathal, P.S., *et al.* (2022) Consensus Recommendations for Histological Criteria of Autoimmune Hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a Workshop on AIH Histology Hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver International*, **42**, 1058-1069. <https://doi.org/10.1111/liv.15217>
- [20] Balitzer, D., Shafizadeh, N., Peters, M.G., Ferrell, L.D., Alshak, N. and Kakar, S. (2017) Autoimmune Hepatitis: Review of Histologic Features Included in the Simplified Criteria Proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group and Proposal for New Histologic Criteria. *Modern Pathology*, **30**, 773-783. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.267>
- [21] Johnson, P.J. and McFarlane, I.G. (1993) Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*, **18**, 998-1005. <https://doi.org/10.1002/hep.1840180435>
- [22] Alvarez, F., Berg, P.A., Bianchi, F.B., *et al.* (1999) International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of Criteria for Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Journal of Hepatology*, **31**, 929-938. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80297-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80297-9)
- [23] Czaja, A.J. (2008) Performance Parameters of the Diagnostic Scoring Systems for Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, **48**, 1540-1548. <https://doi.org/10.1002/hep.22513>
- [24] Flikshiteyn, B., Amer, K., Tafesh, Z., *et al.* (2024) Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Liver Disease*, **28**, 37-50. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.06.004>
- [25] 马雄, 王绮夏, 肖潇, 苗琪, 连敏, 唐茹琦, 尤红, 陆伦根, 韩英, 南月敏, 徐小元, 段钟平, 魏来, 贾继东, 庄辉. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49.
- [26] Muratori, P., Granito, A., Quarneri, C., *et al.* (2009) Autoimmune Hepatitis in Italy: The Bologna Experience. *Journal of Hepatology*, **50**, 1210-1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.020>
- [27] Hartl, J., Denzer, U., Ehlken, H., *et al.* (2016) Transient Elastography in Autoimmune Hepatitis: Timing Determines the Impact of Inflammation and Fibrosis. *Journal of Hepatology*, **65**, 769-775. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.023>
- [28] Yoshizawa, K., Matsumoto, A., Ichijo, T., *et al.* (2012) Long-Term Outcome of Japanese Patients with Type 1 Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, **56**, 668-676. <https://doi.org/10.1002/hep.25658>
- [29] European Association for the Study of the Liver (2015) EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. *Journal of Hepatology*, **63**, 971-1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>
- [30] Mack, C.L., Adams, D., Assis, D.N., *et al.* (2020) Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **72**, 671-722. <https://doi.org/10.1002/hep.31065>
- [31] Pape, S., Gevers, T.J.G., Belias, M., *et al.* (2019) Predniso(Lo)Ne Dosage and Chance of Remission in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 2068-2075.E2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.035>
- [32] Manns, M.P., Woynarowski, M., Kreisel, W., *et al.* (2010) Budesonide Induces Remission More Effectively than Prednisone in a Controlled Trial of Patients with Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterology*, **139**, 1198-1206. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.046>
- [33] Peiseler, M., Liebscher, T., Sebode, M., *et al.* (2018) Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients with Autoimmune Hepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 260-267.E1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.12.040>

- [34] Woynarowski, M., Nemeth, A., Baruch, Y., *et al.* (2013) Budesonide versus Prednisone with Azathioprine for the Treatment of Autoimmune Hepatitis in Children and Adolescents. *The Journal of Pediatrics*, **163**, 1347-1353.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.05.042>
- [35] Liberal, R., De Boer, Y.S., Andrade, R.J., *et al.* (2017) Expert Clinical Management of Autoimmune Hepatitis in the Real World. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **45**, 723-732. <https://doi.org/10.1111/apt.13907>
- [36] Lohse, A.W., Sebode, M., Jørgensen, M.H., *et al.* (2020) Second-Line and Third-Line Therapy for Autoimmune Hepatitis: A Position Statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *Journal of Hepatology*, **73**, 1496-1506. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.023>
- [37] Hübener, S., Oo, Y.H., Than, N.N., *et al.* (2016) Efficacy of 6-Mercaptopurine as Second-Line Treatment for Patients with Autoimmune Hepatitis and Azathioprine Intolerance. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **14**, 445-453. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.037>
- [38] Hennes, E.M., Oo, Y.H., Schramm, C., *et al.* (2008) Mycophenolate Mofetil as Second Line Therapy in Autoimmune Hepatitis? *American Journal of Gastroenterology*, **103**, 3063-3070. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02180.x>
- [39] Nasseri-Moghaddam, S., Nikfam, S., Karimian, S., Khashayar, P. and Malekzadeh, R. (2013) Cyclosporine-A versus Prednisolone for Induction of Remission in Auto-Immunehepatitis: Interim Analysis Report of a Randomized Controlled Trial. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, **5**, 193-200.
- [40] Malekzadeh, R., Nasseri-Moghaddam, S., Kaviani, M.J., Taheri, H., Kamalian, N. and Sotoudeh, M. (2001) Cyclosporin A Is a Promising Alternative to Corticosteroids in Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **46**, 1321-1327. <https://doi.org/10.1023/A:1010683817344>
- [41] Van Thiel, D.H., Wright, H., Carroll, P., *et al.* (1995) Tacrolimus: A Potential New Treatment for Autoimmune Chronic Active Hepatitis: Results of an Open-Label Preliminary Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, **90**, 771-776.
- [42] 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2023 版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(4): 289-296. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20230116-00029>
- [43] Wang, Z.Y., Sheng, L., Yang, Y., *et al.* (2017) The Management of Autoimmune Hepatitis Patients with Decompensated Cirrhosis: Real-World Experience and a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **52**, 424-435. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8583-2>
- [44] Li, Y.-N., Ma, H., Zhou, L., *et al.* (2016) Autoimmune Hepatitis-Related Cirrhosis: Clinical Features and Effectiveness of Immunosuppressive Treatment in Chinese Patients. *Chinese Medical Journal (England)*, **129**, 2434-2440. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.191760>
- [45] Yeoman, A.D., Westbrook, R.H., Zen, Y., *et al.* (2011) Early Predictors of Corticosteroid Treatment Failure in Icteric Presentations of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, **53**, 926-934. <https://doi.org/10.1002/hep.24141>
- [46] Schramm, C., Bubenheim, M., Adam, R., Karam, V., Buckels, J., O'Grady, J.G., *et al.* (2010) Primary Liver Transplantation for Autoimmune Hepatitis: A Comparative Analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplantation*, **16**, 461-469. <https://doi.org/10.1002/lt.22018>
- [47] Tapper, E.B. and Lok, A.S. (2017) Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 756-768. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1610570>
- [48] Wu, S., Yang, Z., Zhou, J., Zeng, N., He, Z., Zhan, S., *et al.* (2019) Systematic Review: Diagnostic Accuracy of Non-Invasive Tests for Staging Liver Fibrosis in Autoimmune Hepatitis. *Hepatology International*, **13**, 91-101. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9907-5>
- [49] Hartl, J., Ehlken, H., Sebode, M., *et al.* (2018) Usefulness of Biochemical Remission and Transient Elastography in Monitoring Disease Course in Autoimmune Hepatitis. *Journal of Hepatology*, **68**, 754-763. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.020>
- [50] Laschtowitz, A., Zachou, K., Lygoura, V., *et al.* (2021) Histological Activity despite Normal ALT and IgG Serum Levels in Patients with Autoimmune Hepatitis and Cirrhosis. *JHEP Reports*, **3**, Article ID: 100321. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100321>
- [51] Sharma, S., Agarwal, S., Kaushal, K., *et al.* (2021) Presence and Type of Decompensation Affects Outcomes in Autoimmune Hepatitis upon Treatment with Corticosteroids. *JGH Open*, **5**, 81-90. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12451>
- [52] Zhu, B., You, S.-L., Wan, Z.-H., *et al.* (2014) Clinical Characteristics and Corticosteroid Therapy in Patients with Autoimmune-Hepatitis-Induced Liver Failure. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 7473-7479. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7473>