

原发性胆汁性胆管炎与自身免疫性肝炎重叠综合征：诊断挑战、“灰色地带”的临床识别与治疗进展

王红静, 杨晋辉*, 林慧颖*

昆明医科大学第二附属医院消化内科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月10日

摘要

原发性胆汁性胆管炎(PBC)与自身免疫性肝炎(AIH)重叠综合征(OS)是一类兼具两者特征的复杂自身免疫性肝病亚型。目前广泛采用的巴黎标准因生化与组织学阈值过高(如要求 $ALT \geq 5 \times ULN$ 、 $IgG \geq 2 \times ULN$ 等), 导致逾76%具有重叠特征的患者被归入“灰色地带”——即兼具双重特征但 ALT 仅达 $2 \sim 4 \times ULN$ 、 IgG 仅达 $1.2 \sim 1.9 \times ULN$ 或 AMA 阳性伴轻度转氨酶异常而无典型胆管炎。对比更为宽松的Zhang标准, 巴黎标准极易漏诊, 近半数患者处于两标准间的模糊地带。若对该群体仅按单一疾病处理, 将显著增加肝硬化和肝衰竭的风险。本文系统回顾PBC-AIH重叠综合征的概念演变与诊断局限, 重点剖析“灰色地带”的临床识别特征、个体化治疗策略及未来研究方向, 旨在为临床早期精准决策提供循证参考。

关键词

原发性胆汁性胆管炎, 自身免疫性肝炎, 重叠综合征, 诊断标准, 灰色地带

PBC-AIH Overlap Syndrome: Diagnostic Challenges, Clinical Recognition of the “Grey Zone” and Treatment Updates

Hongjing Wang, Jinhui Yang*, Huiying Lin*

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 10, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王红静, 杨晋辉, 林慧颖. 原发性胆汁性胆管炎与自身免疫性肝炎重叠综合征: 诊断挑战、“灰色地带”的临床识别与治疗进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2281-2289. DOI: 10.12677/acm.2026.1641476

Abstract

Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Autoimmune Hepatitis (AIH) Overlap Syndrome (OS) is a complex subtype of autoimmune liver disease characterized by the concurrent presentation of both conditions. The currently widely adopted Paris Criteria impose stringent biochemical and histological thresholds (e.g., ALT $\geq 5 \times$ ULN, IgG $\geq 2 \times$ ULN), relegating over 76% of patients with overlapping features into a diagnostic “grey zone”. These patients often exhibit dual characteristics but with only mild-to-moderate abnormalities, such as ALT at $2\sim 4 \times$ ULN, IgG at $1.2\sim 1.9 \times$ ULN, or Antimitochondrial Antibody (AMA) positivity with mild transaminase elevation yet lacking typical cholangitis. Compared to the more lenient Zhang Criteria, the Paris Criteria are highly susceptible to underdiagnosis, leaving nearly half of the patients in an ambiguous space between the two standards. Managing this “grey zone” population as having merely a single disease significantly increases their risk of progression to liver cirrhosis and hepatic failure. This review systematically evaluates the conceptual evolution and diagnostic limitations of PBC-AIH OS, with a specific focus on the clinical identification of the “grey zone”, individualized therapeutic strategies, and future research directions. Ultimately, it aims to provide an evidence-based reference for early, precise clinical decision-making.

Keywords

Primary Biliary Cholangitis, Autoimmune Hepatitis, Overlap Syndrome, Diagnostic Criteria, Grey Zone

Copyright © 2026 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

自身免疫性肝病(AILD)是以免疫介导的肝细胞或胆管上皮损伤为核心的慢性肝病，主要包括 AIH、PBC 及原发性硬化性胆管炎(PSC)。PBC-AIH 重叠综合征是其中最为常见的重叠类型[1] [2]。流行病学学数据显示，PBC 全球患病率约为每 10 万人口 1.91~40.2 例，AIH 年发病率约为每 10 万人口 0.67~2.0 例，二者共存率估计为 5%~8% [3]-[5]。

PBC 以 AMA 阳性、ALP 及 GGT 升高为血清学特征，核心靶抗原为 PDC-E2，病理上以非化脓性胆管炎和胆管减少为特征[6] [7]。AIH 以 ALT/AST 显著升高、IgG 增高、ANA/SMA 阳性及界面性肝炎为核心特征，Hennes 等提出的简化评分系统(特异性 97%，敏感性 88%)为其提供了量化诊断依据[8] [9]。当患者同时满足两种疾病特征时即可考虑重叠综合征诊断[2] [10]。学界对重叠是否构成独立疾病实体存在争议，越来越多的研究者倾向于将其视为从纯 PBC 到纯 AIH 的连续疾病谱系中的变异综合征(variant syndrome) [10] [11]，这一视角对于识别和处置“灰色地带”患者具有重要的临床意义[12]-[14]。

2. 疾病概念演变：从“共病”到“变异综合征”

2.1. 诊断标准的历史沿革

早期研究对重叠综合征的界定较为宽泛，导致不同研究人群异质性大、结论难以比较[1] [2]。Chazouillères 等于 1998 年提出、后经完善的巴黎标准通过量化阈值实现了诊断规范化，成为此后十余年

的金标准[15]。然而,巴黎标准本质上是一种极简化的筛选工具。其严苛的阈值虽然保证了极高的特异性,却在临床实践中产生了显著的“剪裁效应”——大量处于疾病早期或临床表现不典型的患者被排除在诊断大门之外,促使学界重新审视疾病的概念框架。针对上述困境,Al-Chalabi 等提出变异综合征这一概念,强调了疾病的连续谱系性[11];其核心价值不在于提供一套新标准,而在于思维范式的转型。它主张将重叠综合征视为从典型 PBC 到典型 AIH 之间的动态连续谱系,而非孤立的并存。通过对 Stoelinga 等长期随访数据的深层整合发现,处于谱系“中间地带”的变异型患者,其肝纤维化进展速度并不亚于典型重叠综合征患者,谱系中间位置的变异型患者若未获针对性联合处置,预后显著劣于典型重叠患者[16]。当前的趋势正从单纯依赖生化阈值,向结合免疫病理学、基因组学以及长期预后风险评估的综合诊断模式转变。

2.2. 病理生理基础

PBC 与 AIH 在免疫微环境上存在交集:Treg 功能缺陷及 Th17/Treg 失衡在两种疾病中均发挥重要作用,肠道菌群失调可能通过影响免疫耐受进一步促进双重免疫性炎症[17]。HLA 遗传易感性亦参与其中——PBC 与 HLA-DR8 相关,AIH 与 HLA-DR3/DR4 相关,部分重叠综合征患者可同时携带两种易感单倍型,提示遗传背景叠加是重叠表型的遗传基础之一[18]。当 AIH 患者活检出现胆管消失、门静脉区铜沉积或 CK7 阳性门静脉周围中间型细胞时,应高度警惕胆道疾病共存,而非简单归因于 AIH 胆管旁损伤。

3. 诊断局限与“灰色地带”的临床特征

3.1. 巴黎标准的高特异性与低敏感性困境

Gerussi 等明确指出,约 76%的临床诊断重叠病例不符合巴黎标准[12],而在中国人群中,这一矛盾更加突出,符合该标准的仅占 24%,说明巴黎标准本质上是一种回顾性确认而非早期预警。Liu 等研究表明,在中国患者中,简化 AIH 标准与巴黎标准结合可显著提高检出率,提示需针对不同人群开发更具适配性的诊断工具[19]。Zhang 等对 201 名临床疑诊患者的系统分析发现,符合巴黎标准者仅占 24%,符合 Zhang 标准者高达 70%,近 46%的患者处于两种标准之间的“灰色地带”[14]。这类患者并非处于疾病早期,而是处于一种虽未达到硬性生化阈值、但肝组织学损害已然在进展的危险状态。Al-Chalabi 等强调,现有标准对谱系中间变异型患者敏感性不足,临床决策应更多参考优势表型[11];单纯纠结于患者是否符合巴黎标准已失去临床意义,真正的核心应在于治疗反应预期,Stoelinga 的随访数据从反面证实了未达巴黎标准但有重叠特征者若不按重叠综合征处置,预后显著差于规范联合治疗者[16]。这表明,现行诊断标准与实际治疗需求之间存在明显的脱节。

3.2. 两类主要“灰色地带”亚型

3.2.1. 肝炎型 PBC (Hepatic PBC)

此类患者以 PBC 为基础,同时出现界面性肝炎,ALT 和/或 IgG 有所升高,但通常未达巴黎标准 AIH 阈值[11] [16]。约 15%~40%的 PBC 患者对 UDCA 应答不佳,其中伴肝炎活动但未达 AIH 标准的亚群是重要原因之一[6]。GLOBE 评分(10 年无移植生存 C 统计值 0.82)和 UK-PBC 评分可有效识别 UDCA 应答不足的高危患者[20]。Al-Chalabi 等指出,此类患者单纯 UDCA 的生化应答率极低,进展为肝硬化的风险显著高于典型 PBC [11];Stoelinga 等的随访数据证实,忽视界面性肝炎活动将加速患者进展为肝硬化及肝衰竭[16];Al-Chalabi 和 Wang 等的研究共同指向一个关键结论:对于肝炎型 PBC,传统的“单药足量、观察应答”策略可能导致纤维化不可逆转,基于数据整合建议将诊断关口前移,早期识别界面性肝炎活动,利用免疫抑制治疗诱导纤维化逆转,而非消极等待生化指标达到巴黎标准的阈值。通过 Wang 等

的研究进一步发现, 早期加用免疫抑制治疗不仅可控制炎症, 更可诱导肝纤维化在一定程度上发生逆转[21]。

3.2.2. 胆汁淤积型 AIH (Cholestatic AIH)

此亚型以 AIH 为基础, 但同时出现 ALP/GGT 显著升高乃至 AMA 阳性, 组织学可见小胆管损伤或胆管减少, 但程度不足以独立满足 PBC 诊断标准[2][22]。2025 年 EASL 指南对此亚型进行了专项论述, 建议在诊断不明确的灰色地带更多依赖新型生物标志物和数字病理评分辅助决策[8]。当 AIH 患者活检出现显著胆道特征(胆管消失、铜沉积、CK7 阳性门静脉周围细胞)时, 应进一步评估以排除 PBC 或 PSC[22]。Zeng 等的研究界定了部分表现为 AIH 或脂肪肝但检出 PBC 特异性抗体(AMA、抗 sp100、抗 gp210)患者的诊治边界[23]; Sohal 等则系统梳理了 AMA 阳性但生化不符合 PBC 标准这一特殊灰色子集的诊治路径[2]。此外, 儿童和青少年中 AIH 与 PSC 的重叠(即自身免疫性硬化性胆管炎, ASC)亦是重要的鉴别亚型, 其对免疫抑制治疗的长期反应较差[24]。

3.3. 血清学与病理组织学的互补价值

血清 IgM/IgG 双重升高——IgM 提示 PBC 活动, IgG 提示 AIH 活动——在不典型病例中具有辅助鉴别价值[1]; 抗 gp210 抗体阳性不仅对 PBC 高度特异, 其滴度水平与重叠背景下 AIH 活动程度亦有一定相关性[23]。病理组织学居于“灰色地带”诊断的核心地位: 即便 ALT 轻度升高未达巴黎标准阈值, 活检确认的界面性肝炎仍是预测疾病进展和指导联合治疗决策的最重要依据[22]。为克服传统病理阅片中主观形态学描述带来的观察者间误差, 临床决策中常引入国际标准化数字评分系统以实现组织学病变的精确定量。Ishak 组织学活动指数(HAI)系统对界面性肝炎的严重程度进行了严格的 0~4 分量化。在临床实践中, 仅当界面性肝炎的 Ishak 单项评分达到 3 分(连续性坏死, 累及 < 50%的门管区周围)或 4 分(累及>50%的门管区周围)时, 才符合巴黎标准中“中/重度”的界定。这种数字化的界定为临床决策提供了清晰的阈值。IAIHG 简化积分系统是由国际自身免疫性肝炎小组(IAIHG)制定的, 可将病理特征转化为具体的诊断权重(典型特征计 2 分, 兼容特征计 1 分)。当 PBC 患者出现生化指标的异常波动时, 将病理积分与自身抗体、IgG 水平等指标结合, 可通过总分匡算其叠加 AIH 的概率, 从而提升早期识别的敏感度。对于仅表现为轻度界面性肝炎或单纯胆管损伤的患者, 通常优先采用熊去氧胆酸(UDCA)单药治疗。若病理证实存在中重度界面性肝炎, 则预示着肝细胞面临快速的免疫性破坏。此时, 强烈的炎症活动是启动免疫抑制治疗(如糖皮质激素联合硫唑嘌呤)的绝对适应症。Zhang 等证实, 只要活检确认存在界面性肝炎, 联合治疗即能显著改善患者长期预后[14]。精准的病理分级有助于临床医生在迅速控制免疫反应与规避激素不良反应之间取得最优平衡。

4. 治疗策略: 从单药到联合, 从阈值依赖到表型导向

4.1. UDCA 单药的局限性

UDCA 是 PBC 一线标准治疗, Takamura 等基于 34 年回顾性研究证实其早期规范应用可降低肝硬化发生率、改善长期预后[25]。然而, 对于 PBC-AIH 重叠综合征, 单纯 UDCA 对界面性肝炎的控制明显不足, 15%~40%的 PBC 患者应答不佳, 最终加速纤维化进展[6][11][16]; 对于胆汁淤积型 AIH, 单纯免疫抑制对胆汁淤积改善有限, 长期预后亦不理想[8]。单药治疗的固有局限提示, 联合方案的引入是优化预后的必要前提[1][11]。

4.2. 联合治疗的疗效证据

UDCA 联合免疫抑制剂(皮质类固醇±硫唑嘌呤)是目前最广泛推荐的方案。Zhang 等的研究提供了迄

今最具说服力的“灰色地带”治疗证据：在符合 Zhang 标准但不符合巴黎标准的患者中，接受联合治疗者的长期生存率与典型重叠综合征患者相当，而仅接受 UDCA 单药者肝硬化、肝衰竭或肝移植风险显著升高[14][16]。Stoelinga 等的长期随访得出相似结论[16]；Komori 等的综述指出，泼尼松龙联合硫唑嘌呤仍是 AIH 诱导缓解的一线选择，但重叠亚群需联合 UDCA 并密切监测胆汁淤积[26]。Slooter 等的国际 AIH 注册研究进一步表明，未达完全生化缓解(ALT/AST 及 IgG 均正常化)者，肝硬化进展风险、肝脏相关死亡率及肝移植需求均显著更高，强调应以完全缓解为治疗目标[27]。

在具体药物选择上，布地奈德因全身副作用少，已被 2025 年 EASL 指南推荐为无肝硬化患者的一线免疫抑制选择[12]；吗替麦考酚酯可作为硫唑嘌呤的替代选项[8][28]。

4.3. 基于优势表型的动态治疗策略

Al-Chalabi 等提出的优势表型导向框架建议：以 PBC 特征为主但有 AIH 倾向者，先启动 UDCA，若 3~6 个月应答不佳或病理提示中重度界面性肝炎，立即引入免疫抑制剂；以 AIH 特征为主伴胆汁淤积者，则在免疫抑制基础上联合 UDCA [8][11]。这种“动态治疗应答导向法”将决策依据从初始阈值延伸至动态应答监测，使临床医师得以灵活调整方案[10][11]；Zhang 等提出的“降级阈值诊断法”与之异曲同工，强调活检确认界面性肝炎即应纳入联合治疗适应证[14]。综合评价这两类策略后发现，虽然策略路径不同（一者侧重动态应答，一者侧重组织学证据），但其本质逻辑一致：即重叠综合征的治疗不应取决于患者“叫什么病”，而应取决于其“主要病理驱动力”是胆汁淤积还是自身免疫性炎症。这种基于优势表型的动态调整，使临床决策从“照本宣科”转向了基于个体生物学特征的精准干预。

5. 无创诊断工具与新型药物的应用进展

5.1. 无创评估工具

肝纤维化评估是调整治疗策略的重要参考。2026 年发表的研究探讨了瞬时弹性成像(TE)在 PBC 及“灰色地带”患者中的应用，以肝脏硬度测量(LSM) 10.0~14.5 kPa 为中高风险区间识别高危人群[29]。Gerber 等证实二维剪切波弹性成像、声辐射力脉冲成像等多种弹性成像方法在 AIH 及胆汁淤积性肝病中均具良好诊断效能，可作为活检的有效补充[30]；Nawalerspanya 等发现红细胞分布宽度与血小板比值(RPR)在重叠综合征肝硬化预测中表现最优，FIB-4 和 APRI 亦具辅助价值[31]。目前的无创评估体系尚缺乏专门针对 OS 特异性的多因子加权模型。现有的影像学(TE、ARFI)与血清学(RPR、FIB-4)工具各具优劣：前者侧重物理结构的硬度反馈，后者侧重病理生理的生化映射。临床决策不应孤立地依赖某一项最优指标，而应建立“影像 - 血清 - 病理”三位一体的批判性验证机制，以弥补活检在重复性上的天然缺陷。

5.2. 新型生物标志物与数字病理

2025 年 EASL 指南首次提出在“灰色地带”患者中探索新型生物标志物和数字病理评分系统的辅助诊断价值[8]。Eguchi 等证实血清 CK18 片段(M30)水平与肝脏组织学炎症活动度密切相关，可无创监测 AIH 及重叠综合征的炎症活动[32]；Li 等的脂质组学研究发现 PBC 患者血浆脂质谱具有特征性改变，提示代谢组学有望为精确分型提供新的生物标志物维度[33]。在数字化病理领域，基于深度学习的 AI 病理评分系统已能对肝纤维化分期、炎症活动及胆管损伤进行高度可重复的自动化定量评估，有望减少人工判读的主观误差[34]。

5.3. 新型药物展望

对于传统治疗应答不佳者，OCA (POISEIII 期试验)已证明可显著改善 UDCA 应答不足 PBC 患者的

ALP 及总胆红素[35]; Elafibranor (PPAR- α /双重激动剂)在 ELATIVE III 期试验中亦证明有效性和安全性[36], 两者为重叠背景下胆汁淤积控制提供了新选项[6] [28]。Than 等代表国际 AIH 研究组的多中心研究表明, 利妥昔单抗在难治性 AIH 中可诱导持续生化缓解[37]; JAK 抑制剂在理论上具有良好的靶向适配性, 但系统性临床证据仍有限, 有待验证[38]。

6. 现存挑战与未来研究方向

6.1. 诊断标准的修订

现行标准亟需在巴黎标准基础上纳入界面性肝炎严重程度分级、IgM/IgG 比值、抗 gp210 抗体及 LSM 值, 构建更具包容性的综合诊断框架[1] [12] [23] [29]; 新标准的制定应遵循严格方法学规范[39]。

6.2. 高质量前瞻性研究

目前多数证据来源于回顾性研究, 证据等级有限[1] [14]; IAIHG 国际回顾性注册研究已积累大量多中心数据, 提示注册研究平台是推进循证积累的重要途径[40], 未来应优先开展针对“灰色地带”亚群的前瞻性队列注册研究[13] [16]。

6.3. 分子机制解析

Tang 等的研究表明 PBC 患者肠道菌群呈特征性失调, UDCA 治疗后可部分恢复, 提示微生物组在疾病活动与治疗应答中具有潜在调控作用[41]; 未来结合单细胞 RNA 测序和多组学分析, 有望从分子层面揭示谱系中间型患者的特异性病理机制[28]。

6.4. 国际指南共识与展望

EASL 与 AASLD 在重叠综合征定义、诊断路径及治疗推荐方面仍存在分歧, AASLD2023 年发布的 PBC 实践指南与 EASL 指南在核心诊断标准选用和二线治疗推荐时机上需进一步协调[42]; 推动两大机构形成更具操作性的共识, 是该领域近期最重要的学术任务[11] [12]。

7. 结论

PBC-AIH 重叠综合征是自身免疫性肝病谱系中最具诊断挑战性的亚型。现行巴黎标准因高阈值设定使逾 76% 的临床重叠患者陷入“灰色地带”, 若仅接受单药治疗将面临显著更高的肝硬化和肝衰竭风险[12] [14] [16]。当前证据支持以下核心原则: ① 将重叠综合征视为连续疾病谱系的变异型[10] [11]; ② 以病理组织学(界面性肝炎)为核心诊断依据, 辅以血清学指标和无创评估工具[14] [22] [29]; ③ 对“灰色地带”患者采用优势表型导向的动态治疗策略[8] [11]; ④ 活检确认界面性肝炎者, 无论生化指标是否达标, 均应早期启动 UDCA 联合免疫抑制剂治疗[14] [16] [21]。随着新型生物标志物、数字病理工具和靶向药物的持续涌现, 未来多中心前瞻性研究的开展和国际诊疗共识的深化整合, 将推动该领域迈向真正规范化、个体化的精准管理[16] [28] [34]。

利益冲突声明

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Qin, X. and Jin, Z. (2025) Progress and Perspectives in Overlapping Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis: A Comprehensive Review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **34**, 241-249.

<https://doi.org/10.15403/jgld-6138>

- [2] Sohal, A., Nikzad, N. and Kowdley, K.V. (2025) Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Review. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **10**, 33-33. <https://doi.org/10.21037/tgh-24-140>
- [3] Tan, J.J.-R., Chung, A.H.-L., Loo, J.H., Quek, J.W.E., Sharma, S., Singh, C.L., Yap, R.X.J., Tay, W.X., Smith, M.K., Lytvyak, E., *et al.* (2025) Global Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **24**, 621-632.
- [4] Hahn, J.W., Yang, H.R., Moon, J.S., Chang, J.Y., Lee, K., Kim, G.A., *et al.* (2023) Global Incidence and Prevalence of Autoimmune Hepatitis, 1970-2022: A Systematic Review and Meta-Analysis. *eClinicalMedicine*, **65**, Article 102280. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102280>
- [5] Hirschfield, G.M., Beuers, U., Corpechot, C., Invernizzi, P., Jones, D., Marzioni, M., *et al.* (2017) EASL Clinical Practice Guidelines: The Diagnosis and Management of Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Hepatology*, **67**, 145-172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
- [6] Angelara, M., Papachristou, K., Papatheodoridi, M., Nasiri-Ansari, N., Karagiannakis, D.S. and Androutsakos, T. (2025) Primary Biliary Cholangitis. Treatment Options in 2025. A Narrative Review. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1698833. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1698833>
- [7] Carbone, M., Milani, C., Gerussi, A., Ronca, V., Cristoferi, L. and Invernizzi, P. (2020) Primary Biliary Cholangitis: A Multifaceted Pathogenesis with Potential Therapeutic Targets. *Journal of Hepatology*, **73**, 965-966. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.041>
- [8] Wong, G.L. and Lemoine, M. (2025) The 2024 Updated WHO Guidelines for the Prevention and Management of Chronic Hepatitis B: Main Changes and Potential Implications for the Next Major Liver Society Clinical Practice Guidelines. *Journal of Hepatology*, **82**, 918-925. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.12.004>
- [9] Hennes, E.M., Zeniya, M., Czaja, A.J., Parés, A., Dalekos, G.N., Krawitt, E.L., *et al.* (2008) Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, **48**, 169-176. <https://doi.org/10.1002/hep.22322>
- [10] Bolis, F., Cazzaniga, G., Pagni, F., Invernizzi, P., Carbone, M. and Gerussi, A. (2025) The Phenotypic Landscape of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Variants. *Gastroenterologia y Hepatologia (English Edition)*, **48**, Article 502225. <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2024.502225>
- [11] Sebode, M. and Gerussi, A. (2025) PBC-AIH Variant Syndrome: Emerging New Terminology and a New Approach to Diagnosis and Management. *Current Opinion in Gastroenterology*, **42**, 68-74. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000001149>
- [12] Gerussi, A., Invernizzi, P. and Carbone, M. (2025) Challenges in the Diagnosis and Management of AIH-PBC Syndrome. *JHEP Reports*, **7**, Article 101224. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101224>
- [13] Stoelinga, A.E.C., Tushuizen, M.E. and van Hoek, B. (2025) Reply to: "Challenges in the Diagnosis and Management of AIH-PBC Syndrome". *JHEP Reports*, **7**, Article 101248. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101248>
- [14] Stoelinga, A.E.C., Biewenga, M., Drenth, J.P.H., Verhelst, X., van der Meer, A.J.P., de Boer, Y.S., *et al.* (2024) Diagnostic Criteria and Long-Term Outcomes in AIH-PBC Variant Syndrome under Combination Therapy. *JHEP Reports*, **6**, Article 101088. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101088>
- [15] Chazouillères, O., Wendum, D., Serfaty, L., Montembault, S., Rosmorduc, O. and Poupon, R. (1998) Primary Biliary Cirrhosis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome: Clinical Features and Response to Therapy. *Hepatology*, **28**, 296-301. <https://doi.org/10.1002/hep.510280203>
- [16] Graf, M., Lange, C.M., Langer, M.M., Schattenberg, J.M., Seessle, J., Dietz, J., *et al.* (2023) Primary Biliary Cholangitis (PBC)-Autoimmune Hepatitis (AIH) Variant Syndrome: Clinical Features, Response to Therapy and Long-Term Outcome. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 7047. <https://doi.org/10.3390/jcm12227047>
- [17] Wei, Y., Li, Y., Yan, L., Sun, C., Miao, Q., Wang, Q., *et al.* (2019) Alterations of Gut Microbiome in Autoimmune Hepatitis. *Gut*, **69**, 569-577. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317836>
- [18] Leung, K.K., Deeb, M. and Hirschfield, G.M. (2020) Review Article: Pathophysiology and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **52**, 1150-1164. <https://doi.org/10.1111/apt.16023>
- [19] Liu, F., Pan, Z.G., Ye, J., Xu, D., Guo, H., Li, G.P., *et al.* (2014) Primary Biliary Cirrhosis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome: Simplified Criteria May Be Effective in the Diagnosis in Chinese Patients. *Journal of Digestive Diseases*, **15**, 660-668. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12196>
- [20] Lammers, W.J., Hirschfield, G.M., Corpechot, C., Nevens, F., Lindor, K.D., Janssen, H.L.A., *et al.* (2015) Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients with Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*, **149**, 1804-1812.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.061>
- [21] Wang, R., Lin, Q., Lu, Z., Wen, H., Hu, F., You, J., *et al.* (2024) Immunosuppression Induces Regression of Fibrosis in Primary Biliary Cholangitis with Moderate-to-Severe Interface Hepatitis. *Journal of Autoimmunity*, **143**, Article 103163.

- <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103163>
- [22] Lohse, A.W., Sebode, M., Bhathal, P.S., Clouston, A.D., Dienes, H.P., Jain, D., *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>
- [23] Zeng, X., Lv, T., Li, S., Chen, S., Li, B., Lu, Z., *et al.* (2025) Patients with Ama/Anti-Sp100/Anti-Gp210 Positivity and Cholestasis Can Manifest Conditions Beyond Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **13**, Article No. 200. <https://doi.org/10.14218/jcth.2024.00374>
- [24] Terziroli Beretta-Piccoli, B., Vergani, D. and Mieli-Vergani, G. (2018) Autoimmune Sclerosing Cholangitis: Evidence and open questions. *Journal of Autoimmunity*, **95**, 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.008>
- [25] Takamura, M., Matsuda, Y., Kimura, N., Takatsuna, M., Setsu, T., Tsuchiya, A., *et al.* (2020) Changes in Disease Characteristics of Primary Biliary Cholangitis: An Observational Retrospective Study from 1982 to 2016. *Hepatology Research*, **51**, 166-175. <https://doi.org/10.1111/hepr.13586>
- [26] Komori, A. (2021) Recent Updates on the Management of Autoimmune Hepatitis. *Clinical and Molecular Hepatology*, **27**, 58-69. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0189>
- [27] Slooter, C.D., van den Brand, F.F., Lleo, A., Colapietro, F., Lenzi, M., Muratori, P., *et al.* (2023) Lack of Complete Biochemical Response in Autoimmune Hepatitis Leads to Adverse Outcome: First Report of the IAIHG Retrospective Registry. *Hepatology*, **79**, 538-550. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000589>
- [28] Komori, A. and Kugiyama, Y. (2025) Hard-to-Treat Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis: The Dawn of a New Era of Pharmacological Treatment. *Clinical and Molecular Hepatology*, **31**, 90-104. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0821>
- [29] Isakov, V. and Goncharov, A. (2026) Dual Cut-Offs and Beyond: Expanding the Role of Transient Elastography in Primary Biliary Cholangitis. *World Journal of Gastroenterology*, **32**, Article 115416. <https://doi.org/10.3748/wjg.v32.i8.115416>
- [30] Gerber, L., Kasper, D., Fitting, D., Knop, V., Vermehren, A., Sprinzl, K., *et al.* (2015) Assessment of Liver Fibrosis with 2-D Shear Wave Elastography in Comparison to Transient Elastography and Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in Patients with Chronic Liver Disease. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **41**, 2350-2359. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.04.014>
- [31] Nawalerspanya, S., Tantipisit, J., Assawasuwannakit, S., Kaewdech, A., Chamroonkul, N. and Sripongpun, P. (2024) Non-invasive Serum Biomarkers for the Diagnosis of Cirrhosis in Patients with Autoimmune Hepatitis (AIH) and Aih-Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome (AIH-PBC): Red Cell Distribution Width to Platelet Ratio (RPR) Yielded the Most Promising Result. *Diagnostics*, **14**, Article No. 265. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030265>
- [32] Eguchi, A., Iwasa, M., Yamada, M., Tamai, Y., Shigefuku, R., Hasegawa, H., *et al.* (2022) A New Detection System for Serum Fragmented Cytokeratin 18 as a Biomarker Reflecting Histologic Activities of Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology Communications*, **6**, 1987-1999. <https://doi.org/10.1002/hep4.1971>
- [33] Li, H., Zhan, H., Cheng, L., Huang, Y., Li, X., Yan, S., *et al.* (2023) Plasma Lipidomics of Primary Biliary Cholangitis and Its Comparison with Sjögren's Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1124443. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1124443>
- [34] Simsek, C. (2024) The Evolution and Revolution of Artificial Intelligence in Hepatology: From Current Applications to Future Paradigms. *Hepatology Forum*, **5**, 97-99. <https://doi.org/10.14744/hf.2024.2024.ed0001>
- [35] Nevens, F., Andreone, P., Mazzella, G., Strasser, S.I., Bowlus, C., Invernizzi, P., *et al.* (2016) A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine*, **375**, 631-643. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1509840>
- [36] Kowdley, K.V., Bowlus, C.L., Levy, C., Akarca, U.S., Alvares-da-Silva, M.R., Andreone, P., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine*, **390**, 795-805. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2306185>
- [37] Than, N.N., Hodson, J., Schmidt-Martin, D., Taubert, R., Wawman, R.E., Botter, M., *et al.* (2019) Efficacy of Rituximab in Difficult-to-Manage Autoimmune Hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Reports*, **1**, 437-445. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.10.005>
- [38] Hallak, J.A., Abbasi, A., Goldberg, R.A., Modi, Y., Zhao, C., Jing, Y., Chen, N., Mercer, D., Sahu, S., *et al.* (2024) Janus Kinase Inhibitor Therapy and Risk of Age-Related Macular Degeneration in Autoimmune Disease. *JAMA Ophthalmology*, **142**, 750-758. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.2376>
- [39] Cornberg, M., Tacke, F. and Karlsen, T.H. (2019) Clinical Practice Guidelines of the European Association for the Study of the Liver—Advancing Methodology but Preserving Practicability. *Journal of Hepatology*, **70**, 5-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.011>

-
- [40] Slooter, C., van den Brand, F., Lleo, A., Colapietro, F., Lenzi, M., Muratori, P., *et al.* (2022) The International Autoimmune Hepatitis Group Retrospective Registry: Quality Assessment and Analysis of Clinical Characteristics and Liver-Related Outcome. *Journal of Hepatology*, *77*, S326. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(22\)01016-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(22)01016-9)
- [41] Tang, R., Wei, Y., Li, Y., Chen, W., Chen, H., Wang, Q., *et al.* (2017) Gut Microbial Profile Is Altered in Primary Biliary Cholangitis and Partially Restored after UDCA Therapy. *Gut*, *67*, 534-541. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313332>
- [42] Bowlus, C.L., Arrivé, L., Bergquist, A., Deneau, M., Forman, L., Ilyas, S.I., *et al.* (2022) AASLD Practice Guidance on Primary Sclerosing Cholangitis and Cholangiocarcinoma. *Hepatology*, *77*, 659-702. <https://doi.org/10.1002/hep.32771>