

欧洲肝病研究学会临床实践指南：自身免疫性肝炎

欧洲肝病研究学会[†]

引言

临床对照试验证实自身免疫性肝炎（AIH）是首个能用糖皮质激素疗法进行有效治疗干预的肝病。然而，50年过去了，AIH的诊疗却仍然是人类面临的一项重大挑战。这主要归因于两个方面：一是AIH患病率相对较低；二是AIH病例间的异质性较大。

与其他罕见疾病的研究窘境相似，一方面，AIH的临床研究往往因为没有足够数量的患者参与试验而无法顺利开展；另一方面，由于市场需求非常有限，制药企业也缺乏针对罕见疾病开发特效药的动机。而患病人群及他们的临床表现之间的广泛差异，也为诊断研究与进一步的治疗研究带来了困难。AIH患者的年龄跨度很大，部分人群在新生儿期间发病，部分人群到了80多岁才初发病；有些患者呈现轻症的亚临床过程或者急性症状，但很少导致爆发性肝功能衰竭。患者病情有时波动很大，会经历明显的自发性缓解、急性恶化和/或潜伏周期性变化。同时，AIH还与一系列肝病相关，尤其是胆汁淤积型肝病；包括原发性胆汁性肝硬化（PBC）或原发性硬化性胆管炎（PSC），以及药物性肝损伤（DILI）、酒精性或非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和或病毒性肝炎，这些也为针对性诊疗带来挑战。尽管困难与挑战并存，但是目前AIH的诊疗已经取得了显著的进展。在专业治疗中心，患者均可获得良好预后，生存率和生活质量均得到了明显提高。

本临床实践指南（CPG）旨在为肝病学家及全科医师提供AIH的诊疗指导，从而提高患者的治疗和护理质量。鉴于大样本对照性研究

与试验的数据有限，本指南的大部分建议是来源于专家共识。在某种程度上，本指南具有其局限性，但也具有其独特的优势：指南当中所陈述的意见是经过大型治疗中心的专家深入讨论而达成的，参与的讨论小组专家成员每人均具有超过一千名AIH患者诊疗的经验，他们提出的建议也都经过欧洲肝病研究学会理事会及经验丰富的外审专家点评。因此，本指南所提供的意见与建议是基于目前可最大限度获得的相关经验而制定。同时，对于有争议性的部分，我们还通过讨论提出了科学的、具有针对性的问题。本指南的所有建议均得到参与专家的认可。推荐等级基于针对实验证据的GRANDE分级系统（表1）[1]。

AIH的流行病学

AIH是一种多发于女性的，目前尚不能完全治愈的慢性疾病。其临床特征为高 γ -球蛋白血症（甚至在没有出现肝硬化的情况下，呈现高 γ -球蛋白血症）、自身抗体阳性，人类白细胞抗原（HLA）DR3和DR4阳性；组织学特征为有界面性肝炎，其对免疫抑制治疗反应良好[2-5]。若不进行治疗，AIH常会导致肝硬化、肝功能衰竭甚至死亡。

AIH认为是一种相对罕见的疾病，在欧洲每10万人口当中患病人数为16~18人[6-11]。直至最近，也仅有两项研究曾按人口基数评估过AIH的发病率和患病率[6,9]。然而，有趣的是，在一些人口数量比较稳定的地区，却曾出现过较高的AIH患病率。例如，每10万阿拉斯加本地人口[12]和新西兰居民[9]分别有42.9例与24.5例患病人数。

于2015年6月30日收到；于2015年6月30日接受；主席：Ansgar W. Lohse。
小组成员：Olivier Chazouillères, George Dalekos, Joost Drenth, Michael Heneghan, Harald Hofer, Frank Lammert, Marco Lenzi。

*通讯地址：EASL office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland.

电话：+41 22 807 0360；传真：+41 22 328 0724。

电邮地址：easloffice@easloffice.eu

缩写：ACG，美国胃肠病学会；AGA，美国胃肠病协会；ANCA，抗中性粒细胞胞浆抗体；APECED，自体免疫多内分泌腺体病-念珠菌病-外胚层营养不良；AS，急性重症自身免疫；CNI，神经钙调蛋白抑制剂；CPG，临床操作指南；DEXA，双能x射线吸收测量法；DILI，药物性肝损伤；HAI，肝炎活动指数；HBV，乙型肝炎病毒；HLA，人类白细胞抗原；HRQoL，人群生存质量；IBD，炎症性肠病；IgG，免疫球蛋白G；LBR，活产率；LT，肝移植；MMF，霉酚酸酯；MRCP，磁共振胰胆管造影术；NAFLD，非酒精性脂肪性肝病；NASH，非酒精性脂肪性肝炎；PBC，原发性胆汁性肝硬化；PROM，针对患者报告的措施；PSC，原发性硬化性胆管炎；SCBU，婴儿特别护理病房；SMA，平滑肌抗体；TPMT，硫代嘌呤甲基转移酶

Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

表 1. 推荐等级

I	随机对照试验
II-1	非随机对照试验
II-2	病例对照分析研究
II-3	多重时间序列大型非对照试验
III	相关政府部门的意见，描述性流行病学

摘自：[1]。

此外，丹麦一项全国范围的人口研究曾统计过本地的 AIH 发病率与患病率，自 1994 年至 2012 年约 20 年时间当中，AIH 患病人数为 1721 人[13]。值得关注的是，这份报告的数据显示，AIH 的发病率随时间而升高，且不能归因于病例追踪随访率的相对变化。实际上，AIH 在丹麦的发病率自 1994 年至 2012 年几乎增长了一倍，最高的时的患病率在 2012 年为年每 10 万人口有 24 例病例（每 10 万女性有 35 例病例）[13]。

AIH 认为是一种相对罕见的疾病，在欧洲每 10 万人口当中患病人数为 16~18 人[6-11]。直至最近，也仅有两项研究曾按人口基数评估过 AIH 的发病率和患病率[6,9]。然而，有趣的是，在一些人口数量比较稳定的地区，却曾出现过较高的 AIH 患病率。例如，每 10 万阿拉斯加本地人口 [12]和新西兰居民[9]分别有 42.9 例与 24.5 例患病人数。此外，丹麦一项全国范围的人口研究曾统计过本地的 AIH 发病率与患病率，自 1994 年至 2012 年约 20 年时间当中，AIH 患病人数为 1721 人[13]。值得关注的是，这份报告的数据显示，AIH 的发病率随时间而升高，且不能归因于病例追踪随访率的相对变化。实际上，AIH 在丹麦的发病率自 1994 年至 2012 年几乎增长了一倍，最高的时的患病率在 2012 年为年每 10 万人口有 24 例病例（每 10 万女性有 35 例病例）[13]。

AIH 的患病率与临床表现似乎也与患者的种族不同而有所不同。阿拉斯加土著居民在发病初更容易并发急性黄疸病[12]，而北美土著居民比非土著的白种人更容易患病，且病情更严重[14]。非洲裔的美国患者比白种人更容易患上肝硬化，出现治疗无效的情况也更多，死亡率也更高[15,16]。墨西哥混血患者一般在初诊时即出现肝硬化症状[17]，而西班牙裔的患者无论在生化指标上，还是组织学上都较为严重，肝硬化和淤胆型肝炎的患病率均较高[18,19]。亚洲患者或其他非欧洲高加索患者情况亦不容乐观[18,20]。尽管上述研究大部分都是在三级中心进行的回顾性研究，但这些发现提醒我们，同国或异国的不同种族 AIH 患者可能会出现不同的临床表现和临床结局。这些差异性可能是遗传因素、当地病原和/或药物基因组学机能导致的，但从根本上说，也有可能是复杂的社会经济因素导致的，譬如不同环

境、不同情况下卫生保健服务差异、诊断延误以及相关的风险因素的差异等[21]。

1. 在欧洲，每10万人口有15至25人患AIH，而且男女患者的数目正不断上升(II-2)

所有人口及在所有年龄段都有可能患 AIH(II-2)

临床表现

AIH 的临床特征

二十世纪 50 年代初期，瑞典医生 Jan Waldenström [22]最先报道了一种新型的慢性肝炎，随后 Kunkel 等人[23]也对此进行了报道。这种新型的慢性肝炎具有几个特殊的症状，譬如多发于年轻女性，病情会逐步恶化并通常导致死亡，常伴有关节痛、内分泌功能障碍、皮纹与痤疮。患者的血清中免疫球蛋白含量也很高，这与肝脏的浆细胞数量增多相关。1955 年，这些患者当中出现了红斑狼疮细胞现象，所以 Ian Mackay 的团队在 1956 年用“狼疮样肝炎”来命名这种肝炎[24]。但在十年后，这个命名被“自身免疫性肝炎”[25]取代。在 90 年代，国际自身免疫性肝炎小组（IAIHG）最终将其定名为“自身免疫性肝炎”[26]。

目前认定，AIH 在临床上是一种罕见的综合症状，其临床表现、实验室表现和组织学表现均具有较大的差异性（表 2）。因此，若患者患有急性或慢性肝病，尤其是出现高 γ 球蛋白血症以及出现其他自身免疫性疾病（表 3）[2-4,26-28]，则应考虑患有 AIH 的可能。男性在 AIH 的患者中也占有一定比例（约占所有 AIH 患者的 25-30%），其患病不分种族和性别[8-13,29-33]。大多数的研究表明，AIH 患病率会出现两个高峰值，一个在童年期或青少年期，另一个在 40-60 岁之间的中年期[8,11,13,33,34]。而最近的研究则发现，越来越多的患者在 65 岁以后被诊断出患上 AIH。近年，人们亦发现，应更注重患者的健康相关生活质量（HRQoL）参数，因为 AIH 患者通常都伴有抑郁与焦虑等精神障碍 [36]，而这些精神障碍在过去的诊断中并未发现。

AIH 患者的临床表现也有很大的差异性，有些患者没有明显的肝病症状和体征，而有些患者则会出现严重的几乎等同于急性或暴发性的病毒性肝炎（表 2）[3,4,37]。实际上，约有 25% 的 AIH 患者会出现急性发病的情况，与患有其他疾病导致的急性肝炎类似 [33,38]。

然而, AIH 的急性表现实际上有两种不同的临床类别: 一种是慢性 AIH 的急性加重(未确诊或误诊的 AIH 病例的急性加重类型), 另一种是没有慢性组织学改变的真正急性 AIH 类型(急型 AIH; 表 2) [33,37-39]。值得注意的是, 某些具有 AIH 急性表现的患者, 其免疫球蛋白 G (IgG) 含量可能在正常范围以内, 其抗核抗体 (ANA) 和/或平滑肌抗体 (SMA) 在初次筛查当中可能呈现阴性, 因而, 可能会导致医生不考虑 AIH 的诊断 [3,4,34,40,41]。在这种情况下, 建议进行一项更为全面和灵敏的自身免疫性肝病的血清学检测。同时, 某些患者的自身抗体可能在患病几个月后才会呈现出阳性。此外, 应谨记, 在急性 AIH 病例当中, 极个别病例会发展成急性肾肝功能衰竭。AIH 作为急性肝炎和/或爆发性肝功能衰竭的病因确认很重要, 因为诊断的延误将导致治疗的延误,

从而导致 AIH 的临床预后较差。确诊后, 若使用类固醇进行免疫抑制或可以避免将来进行肝脏移植 (LT) 的需要[33,37-39,41-43]。

通常情况下, 约三分之一患者会在临床上出现表 2 所列的一个或多个非特异性症状 [8,11,13,18,21,29,33,44,45]。大多数女性患者会停经, 而极个别会出现皮肤丘疹和不明原因低热。身体检查结果也许不会出现异常, 但有时会出现肝脏肿大、间歇性疼痛和脾肿大, 如果已经出现明显的肝硬化, 则可能会出现慢性肝病的症状和体征, 如肝掌和蜘蛛痣。晚期的临床症状主要表现为由门静脉高压和脾功能亢进导致的腹水、食管静脉曲张、门静脉高压性胃病、血细胞减少, 甚至出现肝性脑病的表现。

表 2. 自身免疫性肝炎的临床表现

病症	
患者	- 任何年龄(存在着两个高峰值, 一个在童年期或青少年期, 另一个在 40-60 岁之间的中年期, 但也有越来越多的患者在 65 岁以后被诊断出患上 AIH) - 男性或女性均会患病(男: 女=1: 3) - 任何种族
发病时症状及类型	- 发病症状不固定, 从无临床症状到急性/重症, 甚至是暴发性 - 常见(3/2 患者)的临床表现不明显, 或者无明显症状, 或者存在以下一个或多个非特异性症状: 疲劳、一般身体不适、右上腹疼痛、嗜睡、乏力、厌食、体重减轻、恶心、瘙痒、波动性黄疸或未诊断为关节性疾病的多关节疼痛, 有时可持续数年 - 存在 AIH 急性发病的情况(约 25% 的患者); AIH 的急性表现包含两种不同的临床表现(一种是慢性 AIH 的急性加重, 另一种是没有慢性组织学改变的真正急性 AIH); 急性 AIH 患者通常伴有小叶中心 3 区 3 坏死(中央静脉周围血管炎)表现; 或不出现自身抗体或其它典型症状; 糖皮质激素治疗不一定有效 - 无论先前是否出现症状, 由于诊断延误, 三分之一的患者在诊断时已发展成肝硬化
分类	- AIH-1: AIH 最常出现的形式(几乎占 90% 的病例); 检查 ANA、SMA、抗-SLA/LP 抗体; 与 HLA DR3、DR4 和 DR13 相关; 任何年龄均有可能发生, 发病呈现出不同程度的临床和组织学表现; 极个别治疗无效, 停药后复发率不同, 因而长期维持治疗的需求也不同 - AIH-2: 占 AIH 病例的 10% 或以下; 检查抗-LKM1 抗体、抗-LC1 抗体, 极个别要检查抗-LKM3; 与 HLA DR3 和 DR7 相关; 通常在幼年或成年初期发病; 临床及组织学严重程度通常为急性期及晚期; 经常出现治疗无效, 停药后复发率高; 通常需要长期维持治疗 - AIH-3: SLA/LP 阳性; 其余与 AIH-1 相似; 通常 Ro52-抗体呈阳性; 可能病情更为严重
体格检查结果	由疾病的临床状态决定, 从完全正常到呈现慢性肝病的征兆和病症和/或门静脉高压
并发症	- AIH 不如其他肝病那样容易导致 HCC, 但也存在可能性; 与肝硬化密切相关; 建议对所有出现肝硬化的 AIH 患者进行监测 - 高达 25% 的患者有药物性并发症; 这通常与长期使用糖皮质激素或硫唑嘌呤的毒性和/或药物耐受不良相关

AIH, 自身免疫性肝炎; HCC, 肝细胞癌; HLA, 人类白细胞抗原; ANA, 抗核抗体; SMA, 平滑肌抗体; 抗-SLA/LP 抗体, 可溶性肝抗原/肝胰腺抗体; 抗-LKM1 抗体, 肝/肾微粒体 1 型抗体; 抗-LKM3, 肝/肾微粒体 3 型抗体; 抗-LC1 抗体, 抗肝细胞质抗体 1 型抗原。

表 3. 自身免疫性肝炎的鉴别诊断

其他自身免疫性肝病
-原发性胆汁性肝硬化
-原发性硬化性胆管炎（包括小导管原发性硬化性胆管炎）
-与 IgG4 相关的胆管炎
慢性病毒性肝炎
-伴有或不伴有丁型肝炎的慢性乙型肝炎
-慢性丙型肝炎
因免疫缺陷病毒感染导致的胆道疾病
酒精性肝病
酒精性肝损伤肉芽
肿型肝炎血色沉着
病非酒精性脂肪性
肝炎 α1-抗胰蛋白
酶缺乏
肝豆状核变性
系统性红斑狼疮
脂泻病

高达三分之一的患者在就诊时无相关的明显症状，病程进展缓慢（无临床症状），他们通常是在常规体检或由于其他原因而进行的体检当中发现原因不明的血清转氨酶升高情况，从而进一步确诊为 AIH[8,11,13,29,31,32,44,45]。然而，约三分之一的成年患者及约一半的儿童患者在就诊时就已经发展出为肝硬化这种终末期疾病病症。在大多数研究当中，而无论患者是否已经出现症状[8,13,29,44–47]，这种情况都会导致更低的存活率。这项发现连同通过对一定比例具有急性病症的患者进行肝组织活检得出的慢性肝病组织学结论，显示这些患者很可能已长时间患有亚临床疾病[37,38,42]。这对 AIH 的诊断而言，是一项巨大的挑战，因为亚临床疾病通常在出现病症之前已经存在。同时，患者也有可能是在出现病症之后，患上长期的亚临床疾病。

根据检测得出的自身抗体形式，人们提议将 AIH 可以细分为两种或三种亚型。初期，人们提议将其分为两种主要的亚型 AIH-1 和 AIH-2（表 2）。AIH-1 型的特征是出现 ANA 和/或 SMA[3,4,27,28,34,40]。AIH-2 的特征是能检测到特异性抗肝/肾微粒体 1 型抗体（抗-LKM1 抗体）或少量抗肝/肾微粒体抗体 3 型抗体（抗-LKM3）和/或抗肝细胞质抗体 1 型抗原（抗-LC1 抗体）

[3,4,27,28,34,40]。这种分型在初始阶段是单纯依据自身循环抗体进行划分的，后来又发现了其他的差异性（表 2）。可溶性肝抗原抗体（抗-SLA）被发现后，被证实是与之前发现的抗肝胰腺抗体（抗-LP）是同种抗体，因此被合称为抗-SLA/LP 抗体抗体，人们有又将此定义为第三种亚型 AIH-3（表 2）[48]。AIH-1 和 AIH-3 之间的差异似乎不如 AIH-1 和 AIH-2 之间的差异清晰明确，但是一些专家认为在大多数非 AIH-3 病人中，存在更严重并需要终生免疫治疗的病例[48–50]。总之这些亚型的分类是否正确仍存在着疑问，需要人们继续进行论证[3]。

AIH 的特异性临床症状与表现

变异型 AIH 与胆汁淤积性肝病

一些 AIH 患者会同时或继发出出现 PBC 或 PSC 的临床、生物化学、血清学和/或组织学特性[51]。相反，一些 PBC 或 PSC 患者会呈现或逐步继发 AIH 特征。截至目前，出现了一些词汇用以形容同时出现 AIH 和 PBC 或 PSC 特征的现象，特别是“重叠综合征”，以及“PBC 的肝炎形式”、“继发性自身免疫性肝炎”、“自身免疫性胆管炎”、“自身免疫性硬化性胆管炎”或者“合并肝炎/胆汁淤积综合征”[51–54]。但鉴于目前对这些变异形式缺乏一个清晰的认识，最恰当的描述方式应是使用描述性的术语（如带有 AIH 特征的 PBC）。

国际上缺乏定义这些变异形式的标准，因此在不同的研究当中，这些类型的特征会有所不同，这为标准意见的制定带来了困难。近年，一个国际工作组代表 IAIHG 对“重叠综合征”进行了严格的审查，发现 AIH 诊断评分系统（修订版及简化版）对被临床定义为“重叠”的病人[51]灵敏度不高，这与先前的研究（表 4）[55]结果相符。因此，一般而言，对这些特殊的患者并不推荐使用此类 AIH 评分系统。界面性肝炎是肝炎的基础组成部分，因此，组织学在评估有重叠表现的病情方面意义重大。界面性肝炎的发展程度可用于衡量类似于 AIH 的疾病活性，而无需考虑是否同时存在胆汁淤积性肝病或是否与之相关[51]。

表 4. 自身免疫性肝炎的特异性病症

病症	
特定情况下的临床特征	- 部分 AIH 患者会呈现 PBC 或 PSC 的病症（重叠或变异形式）；由于缺乏国际认可的诊断标准，很难对这些情况进行诊断；若发现并发胆汁淤积症，应进行 AMA 和胆管造影检查（尤其是在儿童患者当中-自身免疫性硬化性胆管炎） - 妊娠女性有机会患上 AIH，但产后女性患病机会更大；通常妊娠期间病情会减轻，但产后病情会恶化；母体并发症与胎儿并发症与普通人群相似 - 因其他原因进行肝移植的受者有机会患上与 AIH 相似的疾病（新发 AIH）
特异性病症	- 患上病毒性感染（甲型肝炎，EB 病毒，人类疱疹病毒 6 型，麻疹）后可能会发病；患有病毒性感染并出现持续的不明原因的肝炎患者，应考虑其后患上 AIH 的可能性 - 使用药物、保健品或中草药（药物性 AIH 难以与 DILI 区别）后病情发展；大部分病例曾使用呋喃妥因和米诺环素；使用生物制剂（TNF-α 阻滞剂）进行治疗和在干扰素 α 治疗 HCV 之后 - 患者与其一级亲属常伴有并发自身免疫或免疫介导疾病（桥本甲状腺炎-关系最密切，格雷夫斯病、白癜风、斑秃、类风湿性关节炎、1 型糖尿病、炎症性肠病、银屑病、系统性红斑狼疮，干燥综合征，腹腔病、脂膜炎、单神经炎、色素性荨麻疹、急性发热性嗜中性白细胞浸润性皮肤病、特发性血小板减少性紫癜、多发性肌炎、溶血性贫血、葡萄膜炎） 10%-18% 的 APECED 患者患有不寻常形态的 AIH——一般被称为 APS-1

AIH, 自身免疫性肝炎; PBC, 原发性胆汁性肝硬化; PSC, 原发性硬化性胆管炎; AMA, 抗线粒体抗体; IAIHG, 国际自身免疫性肝炎小组; DILI, 药物性肝损伤; TNF, 肿瘤坏死因子; HCV, 丙型肝炎病毒; APECED, 自身免疫增多内分泌病—念珠菌病—外胚层营养不良; APS-1, 1 型胰岛素自身免疫综合征。

这些“变异形式”的发病机理仍存在争议，目前仍无法断定这种综合征是 PBC、PSC 或 AIH 形成的一种独立形式还是他们的一种变异形式。鉴于免疫介导的胆汁淤积性肝病患者发展出的 AIH 特征，以及带有 AIH 特征的 PBC 患者呈现出的 AIH 遗传易感性（其 AIH 易感性 HLA 基因 DR3 或 DR4 含量普遍很高），有建议称，可以用“继发性 AIH”这个词来形容带有 AIH 重叠特征的 PBC 患者 [56]。若从此角度出发，“重叠”这个词代表的是两种不同的疾病，不应用于形容这种“变异形式”。请谨记，不应过度诊断 AIH 的“变异形式”，避免在不必要的情况下让 PBC 或 PSC 患者承担类固醇的副作用。

AIH 和 PBC 的特征。鉴于没有统一的诊断方法，患病率的统计数字不尽相同，但一般认为，AIH-PBC 变异在 PBC 成人患者及 AIH 成人患者当中的患病率约为 8-10% [57,58]。目前，“巴黎标准”是诊断 AIH-PBC 变异异常用的工具。这个标准曾经过 PBC 和 AIH 两种疾病目前公认的三种主要标准当中至少两种的验证，包括 PBC 的 1) 碱性磷酸酶 (ALP) $\geq 2 \times$ 正常上限 (ULN) 或 γ -谷氨酰转移酶 (c-GT) $\geq 5 \times$ ULN; 2) 抗线粒体抗体 (AMA) 的出现; 3) 肝组织活检显示明显胆管损伤; 以及 AIH 的 1) 丙氨酸转氨酶 (ALT) $\geq 5 \times$ ULN; 2) 血清 IgG 含量 $\geq 2 \times$ ULN 或 SMA 的出现; 3) 肝组织活检显示中等或严重的门静脉周边或隔膜周边淋巴细胞坏死碎片 [57]。实际上，最近的一项研究显示，先前经过 Chazouilleres 等人

[57] 严格定义的标准可以分辨出临床诊断出 AIH-PBC“变异”患者，其灵敏性达 92%，特异性达 97%。此外，2009 年欧洲肝病研究学会胆汁淤积性肝病管理指南曾推荐这些诊断标准，但明确说明必须有中等至严重的淋巴细胞性坏死（界面性肝炎）的组织学证据。该指南还说明，一旦被确诊患有 PBC，并且患者因潜在的治疗意义（如需要免疫抑制）而对熊脱氧胆酸 (UDCA) 反应不大，则应马上考虑是否患有这些“变异” [60]。两种疾病的特征一般不会同时出现，但应注意，AIH 和 PBC 的发病会在偶然情况下暂时分离，通常是先出现 PBC 的症状。有趣的是，在大多数病例当中，如要确认其中一种为主要疾病（“显性”疾病），则通常都是 PBC [51]。

AIH 和 PSC 的特征。同时呈现 AIH 和 PSC 变异病症的患者包括儿童与成人，而且，这些病症出现在大部分自身免疫性肝病年轻患者当中 [51-54,61]。不幸的是，适用于这种情况的诊断标准并不及上述 AIH-PBC 变异的诊断标准完善。这导致所得出的患病率数据差异很大。但一般估计，患病率约为 7-14% [51]。大导管 PSC 的诊断应通过典型造影检查，并谨记，任何伴有大范围纤维化再生和结节性再生的肝病或肝硬化都有可能检测出肝内胆管系统出现硬化形态的情况 [62]。此外，由于其特异性不多，磁共振胰胆管造影术 (MRCP) 可能会导致假阳性诊断。虽然存在着一些小导管 PSC（正常胆管造影）-AIH 变异形式的病例报告，但仍可以认为大约 10% 典型 AIH 患者，无论是

否伴有溃疡性结肠炎，都可能会出现胆总管损伤的组织学特征，所以这种情况的诊断存在着不确定性[63]。在临床应用上，关于 AIH-PSC“变异”的诊断应考虑患者是否具有明显的 PSC 胆管造影或组织学特征，是否伴有确定的 AIH 生物化学、血清学和组织学特征。具有 AIH 和 PSC 病症的患者一般也需要免疫抑制治疗[64,65]。

值得关注的是，在同时具有 AIH 和硬化性胆囊炎损伤的 AIH 儿童患者当中，有接近一半患者为伴有 AIH 与硬化性胆管炎损伤表现的特异类型。因此，Mieli-Vergani 的团队将其称为“自身免疫性硬化性胆管炎（AISC）”[52]，并建议至少要用 MRCP 为所有诊断为患有 AIH 的儿童进行胆道系统检查（表 4）[52,54]。截至目前，这种变异似乎只存在在儿童当中，因为一项前瞻性研究显示 AIH 成人患者为阴性表现。因此，在缺乏胆汁淤积指标的情况下，MRCP 筛查对成人 AIH 患者而言意义不大[62]。特别的，针对具有 AIH 和胆汁淤积性特征的年轻患者，以及给予充分免疫抑制仍出现胆汁淤积的 AIH 患者，建议用 MRCP 筛查是否有潜在的或同时患有 PSC。

与 IgG4 相关的 AIH。如今，随着与 IgG4 相关疾病的出现，IgG4 的反应在 AIH 患者中的作用被调查研究[66,67]。通常，肝脏 IgG4 疾病与伴有胆道疾病和黄疸病特征的 PSC 有着不同诊断。尽管日本有相关的传闻，但却缺乏依据。因此，很难确定是否存在 AIH 样 IgG4 疾病类型并表现为一种独立的疾病类型。

总括而言，基于目前对 AIH、PBC 和 PSC 发病机理的有限认识，我们很难对 AIH 的这些“变异形式”的诊断标准进行定义，只能主观推断。因此，自身免疫性肝病患者应根据主要的临床表现和组织学表现分类成 AIH、PBC 或 PSC，而各自的其他免疫性肝病的额外特征应按此描述，如带有 AIH 特征的 PBC。此外，由于变异的患病率较低，通过进行随机对照试验继而对其进行管理是不可行的。但又鉴于这些变异状态出现的频率较高，须对伴有 AIH 特征的 PBC 或 PSC 患者作出特定的治疗考虑[68]。大体而言，AIH 病症应按 AIH 进行管理，一般治疗的效果都很好，但若不进行治疗，患者的预后就较差。

DILI 和 AIH

DILI 和 AIH 之间的关系复杂，目前仍未彻底认识。原则上，可能会出现以下三种情况[69,70]：

1. DILI 伴有与 AIH 相似的强免疫过敏成分；

2. 因为连续数周使用药物以及停药后的自发改善导致 AIH 与 DILI 酷似；

3. 使用违规药物导致的 AIH（DILI 诱发的 AIH）。上述三种情况都可能存在。免疫过敏型 DILI 和 AIH 大致上都是由针对肝细胞抗原而发生的特异性免疫反应而介导产生的，所以临床及组织学上出现重叠症状并不足以为奇。但这些情况的鉴别诊断以及潜在的 AIH 发病机理都是很重要的。

药物性 AIH 与已经被禁用的药物（如替尼酸和双胍苯达嗪）之间的关系已经很清晰。药物在肝代谢过程中产生的反应性代谢产物会与细胞蛋白结合，如 CYP450 的组成成分。若使用的是替尼酸，则产生 CYP2C9。若使用的是双胍苯达嗪，则产生 CYP1A2。免疫系统会将这些结合产物当成是新抗原[71,72]。现行使用的药物当中，呋喃妥英和二甲胺四环素这两种药物与药物性 AIH 的关系已有详细记录[73]。若将药物性 AIH 患者与真性 AIH 患者进行对比，可以发现两者的临床与组织学表现非常相似，尽管前者组织学活性较低，也似乎不需要长期的免疫抑制治疗[74]。

通过组织学方法鉴别 DILI 和 AIH 仍然未能实现。最近一项研究显示，在许多病例当中，两者之间存在着足够多的差异，从而允许病理学家根据损伤的形态去进行正确的诊断[75]。但是，鉴定 DILI 通常都很困难，因为不像 AIH 那样，有可靠的诊断测试方法。DILI 的诊断主要基于临床和血清学方面的依据[76]。尽管与药物性 AIH 相似的综合征的发生频率难以估量，但大概有 9-12% 的病例伴有 AIH 的经典特征[74,77]。分辨这种综合征的一个重要因素是患者的病史，需要关注其是否曾于近期使用会导致 AIH-DILI 的药物[74]。30% 的病例具有过敏特征，例如发热、皮疹与嗜酸性粒细胞增多[78]。而病症不含肝硬化，也是考虑患有 AIH-DILI 的因素之一[78]。若能及时治疗，严重的 AIH-DILI 通常与严重的 AIH 一样，都能对高剂量的类固醇有良好的反应。但两者的后续治疗方法稍有不同：停止类固醇治疗后，DILI 不会复发；而若在数月内停止免疫抑制治疗，真性 AIH 一般会复发。对于不能确诊的病例，建议进行类固醇治疗试验，对类固醇减量进行观测，确定是否可以停用（详见治疗系统图 1）。

AIH 与妊娠

一般妊娠女性很少感染 AIH，但与其他自身免疫性疾病一样，可在产后显著出现。对已知的 AIH 患者进行观测，其孕期病情会得以改善或自身缓解，但产后通常会加剧[79–84]。据推测，这是由于产后的免疫重建而造成的。因此，在产后对肝功能不全进行鉴别诊断时，应主要考虑患者是否患有 AIH，尤其是伴有选择性 IgG 升高的高 γ 球蛋白血症时。但即使是在孕期，也应如此考虑，因为孕期期间内任何时间，病情也可能加剧。有效的免疫抑制治疗能帮助早期伴有停经症状的年轻 AIH 患者获得妊娠的机会，其妊娠期间应一直保持免疫抑制治疗，通常能得到良好的妊娠结果。

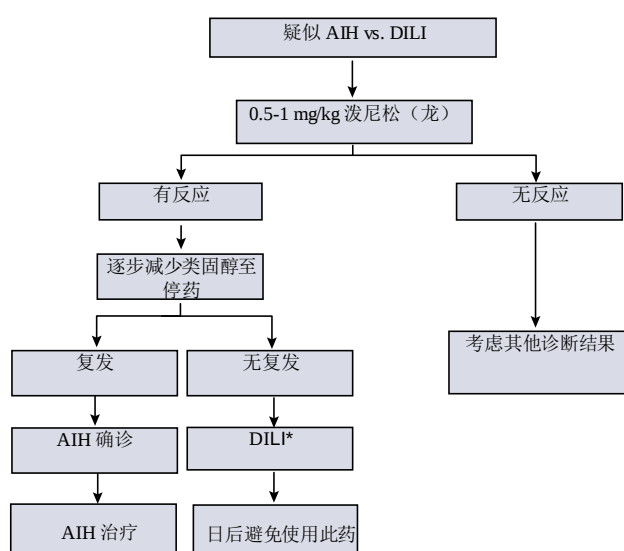


图 1. 推荐的自身免疫性肝炎诊断流程，使用常规间接免疫荧光法 (IFL) 和酶联免疫吸附

附法 (ELISA) 检查 4 种自身抗体。判断炎症肝炎必须进行肝组织活检，还可以用于确定肝病的分期与分级。

*建议对患者进行长期跟进 (如每半年一次，持续 3 年)，以防发生 AIH 延迟复发。

病毒性肝炎与 AIH

报告表明，易感人群或会因病毒感染而患上 AIH，目前已有一定数量的病例被报道[3,4,85,86]。病毒表位与自身抗原表位之间的分子模拟结果显示病毒诱导性自身免疫性肝炎的概念是正确的。另一方面，上述几个病例亦可能是下面两种诊断偏倚的体现：一是未被诊断出的具有亚临床症状的 AIH 患者在发生急性病毒感染性肝炎时被诊断出患病；二是伴有明

显的高 γ 球蛋白血症的急性 AIH 患者可能导致病毒标志物血清学检测出现假阳性的结果。另一方面，亦有报告指出，某些丙型肝炎病毒 (HCV) 患者在接受 α -干扰素治疗后会发展成 AIH 或发展出 AIH 病症[87,88]，极个别急性 HCV 患者在清除病毒后也会发展成 AIH 或发展出 AIH 病症

[89]。由于 α -干扰素的免疫刺激副作用，AIH 与慢性 HCV 的分辨曾经很困难，但随着无干扰素治疗方案的产生，这已经不再是一个困难的临床问题。这种情况下，应主要治疗 HCV 感染，如果炎症性肝病仍然持续，则应考虑患者是否患有 AIH。

肝移植受者新发 AIH

因为其他肝病而进行肝移植的成年或儿童受者均有可能患上 AIH 或者与之类似的综合征，这种情况被称之为“新发 AIH” [90,91]。鉴于移植的肝细胞从严格意义上讲并不属于“自己”，所以这种情况并非严格意义上的“自身免疫” [5,92]，其他术语如“移植后免疫性肝炎”或“似 AIH 的移植物功能障碍”或“移植后浆细胞肝炎”等似乎更恰当。尽管如此，及时辨认这个类型对避免移植排斥与再次换肝是有帮助的，并且能提高长期存活率，因为这些患者可以与真性 AIH 患者一样，从增加的免疫抑制治疗 (包括类固醇和硫唑嘌呤) 当中得益[90]。

相关的自身免疫性疾病

AIH 与多种其他自身免疫或免疫介导性疾病的出现相关 (表 4) [8,13,29,45,93–96]。事实上，AIH 患者普遍都患有并发自身免疫性疾病，这些疾病包括目前所有已知的自身免疫性疾病。因此，应在诊断过程和后续跟进过程中定期对 AIH 患者进行其他自身免疫性疾病的诊断筛查，尤其是自身免疫性甲状腺炎筛查[95]。除了患者自身以外，自身免疫性疾病患者的一级亲属比常人更容易患上 AIH，因此应细心检查患者的家族病史。患者个人和家族病史可以帮助辨认因常染色体隐性遗传变异而产生的 AIH 罕见变异，如自体免疫多内分泌腺体病-念珠菌病-外胚层营养不良综合征 (APECED)，又称 1 型自身免疫性多腺体综合征 (APS-1)，它是由自身免疫调节因子 (AIRE) 的变异引发的，症状包括慢性皮肤粘膜念珠菌病、外胚层营养不良，以及多个内分泌器官的自身免疫性破坏，主要会导致甲状旁腺功能减退症、肾上腺皮质功能衰竭，以及女性性腺衰竭 (表 4) [8,13,29,45,93–96]。

AIH 的并发症

原则上，AIH 的并发症与其他任何一种急性或慢性进展性肝病的并发症相同。发生急性病时，主要要应对的风险是肝功能衰竭和感染性并发症，若使用免疫抑制治疗可能会导致病情恶化。发生慢性病特别是未诊断出或治疗不足时，会出现肝硬化并发症，尤其是肝细胞癌（HCC）。HCC 已经被证实是由 AIH 相关的肝硬化导致的，尽管 HCC 与 AIH 的关系远不如其他导致肝硬化的原因密切（表 2）[3,11,13,97,98]。新近一项以人口为基数进行的研究指出，AIH 患者患上肝恶性与肝外恶性肿瘤的风险显著增加[99]。丹麦、德国、荷兰、英国、美国及日本的研究表明男性是一种独立风险因素，HCC 出现前一般都先出现肝硬化，研究数据显示有潜在肝硬化风险人群中每年约有 1-2%患上 HCC[11,13,97,98,100-102]。虽然 AIH 和肝硬化都不要求进行监测，但鉴于肝硬化患者存在较高的 HCC 风险，应为其安排每半年进行一次肝脏超声波检查。

除了要考虑肝病并发症，同时也应考虑长期免疫抑制并发症，这两种并发症是相互关联的。值得注意的是，5%的患者在没有任何先兆的情况下出现不同细胞类型的肝外恶性肿瘤，最常见的是出现非黑色素瘤皮肤癌[99,103]。相信这主要是由于患者长期进行免疫抑制治疗。而这种情况下患上肝外恶性肿瘤的几率与常人有多大差别，目前仍无详细研究。但对 AIH 患者进行其他恶性疾病的常规健康筛查是有必要的。

2. 急性或慢性肝病患者均应考虑AIH，尤其是在患有高 γ 球蛋白血症的情况下(II-2)
3. 及时诊断对 AIH 患者而言非常关键，若不治疗，AIH 患者的死亡率很高(I)
4. 约1/3的成人AIH患者与约1/2的儿童AIH患者伴有肝硬化(III-2)
5. AIH 可能会出现急性发病，包括先前未诊断出的AIH病情的急剧恶化或在组织学上没有发现任何慢性疾病征兆就新发的急性 AIH (II-2)
6. AIH 与很多其他自身免疫性疾病相关 (II-2)
7. 所有儿童 AIH 患者应进行（MR-）胆管造影检查，
8. 所有肝硬化患者应每半年接受一次肝脏超声波检查
9. 建议采用免疫抑制治疗的病人采取UV-保护措施。应当考虑针对长期免疫抑制治疗前后非黑色素皮肤瘤的皮肤监测。

诊断性病情检查与诊断标准

AIH 通常都是基于其典型表型以及排除其他原因导致的慢性肝病而进行诊断（表 2 和 4）。IAIHG 的一个专家组在 1993 年统一了 AIH 的诊断标准和诊断评分系统[26]。该诊断标准和评分系统在 1999 年进行了修订[27]，并在近年进行了简化，以供日常临床使用（表 6）[28]。

若出现明显症状，需要考虑患 AIH 的可能性的时候，即可应用上述诊断标准（表 5 和表 6）作出诊断[26]。然而，不幸的是，在很大比例的病例当中，这样得出的诊断结果往往遭到质疑。这些病例需要被转至具有专门的 AIH 临床经验的肝病学家处进一步确诊。对于发病不明显、病情进展缓慢、没有明显病症的患者，诊断主要依靠实验室的检查结果。因此，诊断性病情检查主要关注几个重点因素，如与多克隆高丙种球蛋白血症相关的非器官特异性自身循环抗体，以及没有病毒性肝炎标志物的典型或配伍组织学标本。组织学检查对诊断而言也是非常重要的。

实验室检查

这种疾病的典型生物化学检测结果是胆红素浓度与转氨酶水平介于超出正常上限至正常上限 50 倍，并伴有正常或中度升高的胆汁淤积指示酶表现[4,26-28]。但 ALT 的升高程度并不能准确反映 AIH 在组织学上的严重程度。有意思的是，最近的研究表明，随着转氨酶的升高，AIH 患者的 γ -GT 而非 ALP 的含量会增加，这个指标可以作为预测治疗效果的一个独立指标[29,45]。鉴于这种疾病的特征不稳定，即使组织学检查显示有持续的炎症活动，甚至是出现严重的炎症症状，转氨酶和 γ -GT 含量都有可能自行恢复到正常水平（自发生化缓解）。这种表面上的自发生化缓解不容忽视，它或会导致延误诊断和/或低估病情，因为临床病症要待数月后或数年后才会再次变得明显，甚至彻底变得没有任何临床症状。有时候，可以用这种疾病行为解释，为什么差不多三分之一的患者在初诊时病情已经演变成肝硬化。

表 5. 诊断自身免疫性肝炎的标准汇总, 国际自身免疫性肝炎小组 (IAIHG) 1999 年诊断 评分系统亦以此为依据[27]

确定患有 AIH	可能患有 AIH
α -1AT 表型正常	部分 α -1AT 缺乏
血浆铜蓝蛋白水平正常	非诊断性铜蓝蛋白/铜水平
铁和铁蛋白水平正常	非诊断性铁和铁蛋白水平
无活动性肝炎、乙型、丙型肝炎病毒感染	改变
每日酒精 <25 g/天	无活动性肝炎、乙型、丙型肝炎病毒感染
最近没有使用肝毒性药物	每日酒精 <50 g/天
主要 AST/ALT 异常	最近没有使用肝毒性药物
γ -球蛋白和 IgG 含量 > 1.5 倍正常上限	主要 AST/ALT 异常
成人 ANA, SMA 抗-LKM1	任何程度的高 γ 球蛋白血症
抗体含量 >1:80, 儿童 >1:20	成人 ANA, SMA 抗-LKM1
AMA 阴性	抗体含量 >1:40
肝组织学检测	其他自身抗体
界面性肝炎中等至严重	肝组织学检测
没有出现其他疾病导致的胆道病变, 肉芽肿或突出变化等状况	界面性肝炎中等至严重
	没有出现其他疾病导致的胆道病变, 肉芽肿或突出变化等状况

表 6. 国际自身免疫性肝炎小组的简化诊断标准 [28]

病症 / 参数	指标	分数
ANA 或 SMA+	$\geq 1:40$	+1*
ANA 或 SMA+	$\geq 1:80$	+2*
或 LKM+	$\geq 1:40$	+2*
或 SLA/LP+	任何滴度	+2*
IgG 或 γ -球蛋白含量	>正常上限	+1
	>1.1x 上限	+2
肝组织学检测 (必须出	与 AIH 匹配	+1
	AIH 典型病症	+2
	非典型	0
	否	0
无病毒性肝炎	是	+2

确定患有自身免疫性肝炎: ≥ 7 ; 可能患有自身免疫性肝炎: ≥ 6 。

*所有自身抗体加都能加分 (最多加两分)。自身免疫性肝炎的典型肝组织学检测=以下所有病症都要能检测到, 包括界面性肝炎、淋巴细胞/淋巴浆细胞浸润于汇管区和伸入小叶、伸入运动 (主动穿透细胞进入和通过一个更大的细胞), 和肝细胞呈玫瑰花环排列。与自身免疫性肝炎相匹配的肝组织学检测结果=慢性肝炎伴有淋巴细胞性浸润, 但无典型病症。非典型=可能得出其他诊断结果的病症, 如脂肪性肝炎。

85% 的 AIH 患者, 甚至在没有出现肝硬化的情况下, 血清 γ -球蛋白或 IgG 的含量都会升高 [29,104,105]。在急性发病患者当中, 发生这种情况的几率要稍低。这些急性发病患者中, 25% 至 39% 都显示 IgG 含量正常 [106,107]。IgG 含量高是一个独特的区别性特征 (通常情况下 IgA 和 IgM 含量正常) [28]。若 IgA 或

IgM 含量升高, 则可能出现其他疾病, 例如 IgA 含量升高可能是出现酒精性脂肪性肝炎, IgM 含量升高可能是出现 PBC。

值得注意的是, γ -球蛋白和 IgG 含量的正常区间很广。这样可以解释为什么部分患者在诊断时测出 IgG 含量正常。这些患者当中的多数或绝大部分的 IgG 含量都在正常上限以下, 并且在开始治疗之后, 会大幅度下降, 甚至会出现低于正常下限的情况。这些患者本身的 IgG 含量比较低, 所以即使 IgG 含量相对有所上升, 其值仍可保持在统计得出的正常范围内, 这种情况就会影响到初诊的结果。患者在接受治疗后, IgG 含量会降低, 这种情况似乎又可以侧面证实这一假设。实际上, 免疫球蛋白的含量是监测治疗反应与恢复情况的一项重要和有意义的标志物。免疫球蛋白含量恢复正常后, 炎症活动也随之得以改善, 但有些时候, IgG 含量正常的情况下, 也有可能出现轻微的炎症活动 (肝炎活动指数 (HAI) 5-6) [108]。因此, 转氨酶含量与 IgG 含量是否恢复正常, 可以用作诊断标志物, 确定患者病情是否已在生物化学水平上得到缓解 [34]。

简化后的 AIH 诊断标准包含 4 个判断因素, 其中之一就是没有病毒性标志物 [28]。但在病毒性肝炎患病率高的国家, 也可能存在 AIH 与病毒性肝炎并存的情况 [109-111]。这种情况下, AIH 的诊断可能会被忽视, 从而延误了 AIH 的治疗。AIH 一般都比病毒性肝炎 (乙型或丙型) 病程进展更快, 预后更差。对肝组织活检和肝脏自身免疫的血清学检测结果进行细心分

析, 可以辨别肝脏是否受到双重损伤。随着治疗 HCV 的无干扰素治疗方法的出现, 治疗 AIH 和病毒性感染变得更加容易。若病情

并不严重，应先治疗 HCV 感染，再对肝病进行重新评估。

自身抗体

自身抗体是 AIH 的标志，是诊断性病情检查不可或缺的部分。间接免疫荧光法（IFL）[112]是目前推荐使用的常规自身抗体测试的主要手段，可用于除抗-SLA/LP 抗体抗体外的所有抗体（图 2）。IFL 以新鲜冷冻的啮齿类动物组织切片为基底，通常包括肾脏、肝脏和胃。这种组合可以检测出 ANA、SMA、抗-LKM1 抗体，如果不存在抗-LKM1 抗体，则还可以检测出极少的抗-LC1 抗体和抗-LKM3 抗体。同时，IFL 初筛也可以准确地检测出 AMA，从而帮助判断是否同时存在 AIH 和 PBC，或者是否存在 AIH-PBC 的变异形式。阳性血清应全部滴定。成年人 IFL 筛查的显著滴度为 $\geq 1:40$ 稀释度。而对于儿童，在有其他实验结果和临床病症显示其有可能患有 AIH 的前提下，检测 ANA 或 SMA 时使用滴度 1:20，检测抗-LKM1 抗体时使用滴度 1:10，就能足够支持 AIH 的诊断[54]。其他免疫化学技术如 ELISA 或免疫印迹法可用于检测自身抗体如抗-LKM1 抗体，抗-LKM3 抗体，抗-LC1 抗体，以及目前唯一可用于检测抗抗-SLA/LP 抗体抗体的诊断测试，在固相分析法中其确切的靶抗原已经能在分子水平上辨认出来[4,112,113]。

ANA 及 SMA 是 AIH-1 的标志物，约有 75% 的患者能被检测出 ANA 和 SMA[8,11,29]，但不具有疾病特异性，在抗原特异性方面表现出极大的异质性，同时滴度范围也很广。AIH 使用 Hep2 细胞的 ANA 荧光模式通常都是相同的，但斑点模式并不特异。抗体能在 43% 的 AIH-1 患者中检出[29]。并与多种抗原特异性相关，包括组蛋白、双链 DNA（15%）、染色质和核糖核蛋白复合物。然而，没有任何单一或组合的模式可以支持 AIH 的确诊，研究 ANA 染色模式的不同似乎没有实际的临床意义，其在常规临床应用当中也不具备诊断关联

性，因此，在 AIH 的筛选阶段不推荐使用 Hep2 细胞 [112–114]。SMA 对多种细胞支架蛋白有反应，包括纤维型肌动蛋白，其中 41% 的患者含有抗肌动蛋白抗体。若用肾切片作为 IFL 的底物，可以辨认出 SMAvg（血管/肾小球）和 SMAvgt（血管/肾小球/小管）组成成分，这通常与 AIH 相关，但不能用于确诊 AIH。这些成分与纤维型肌动蛋白抗原性相关[112]。在 AIH 的诊断性病情检查当中，进行 SMA/抗肌动蛋白抗体测试是恰当的，也可以使用 ELISA [114,115]。然而，选用 IFL 比 ELISA 更优，因为 IFL 可以为 SMA 测试提供最好的特异性/灵敏性平衡。事实上，肌动蛋白并非唯一具有 AIH 特异 SMA 反应性的靶抗原，因此 ELISA 会导致约 20% 的诊断错误[4,112,113,116–118]。在同一血清中，ANA 和 SMA 的反应性经常共存，这就加强了诊断的力度。

抗-LKM1 抗体和/或抗-LC1 抗体是 AIH-2 的血清学标志物。这两种抗体往往共存。报告显示，在一组 38 名 AIH-2 患者当中，抗-LKM1 抗体的患病率为 66%，抗-LC1 抗体的患病率为 53% [29]。与 ANA 和 SMA 的抗原异质性不同，抗-LKM1 抗体的主要靶抗原已经被明确为 P4502D6（CYP2D6）。抗-LC1 抗体的主要靶抗原为亚胺甲基转移酶环化脱氨酶（PTCD）。尽管已经明确了靶抗原，抗-LKM1 抗体和抗-LC1 抗体仍不具有疾病特异性，因为它们在少量（5–10%）感染了 HCV 的成人和儿童患者中被发现[87,88,119–123]。由于分子拟态机制使得 CYP2D6 和 HCV 蛋白之间存在的同源序列是导致 HCV 患者中出现抗-LKM1 抗体并被误诊为 AIH（主要是 DRB1*07 阳性）的基础[124]。据观测，抗-LKM1 抗体的靶抗原与其他病毒蛋白的同源序列性也被发现[5]。此外，抗-LKM1 抗体在一名因肝豆状核变性而接受肝移植的受者身上被检测出，该受者随后表现出排斥反应[125]。

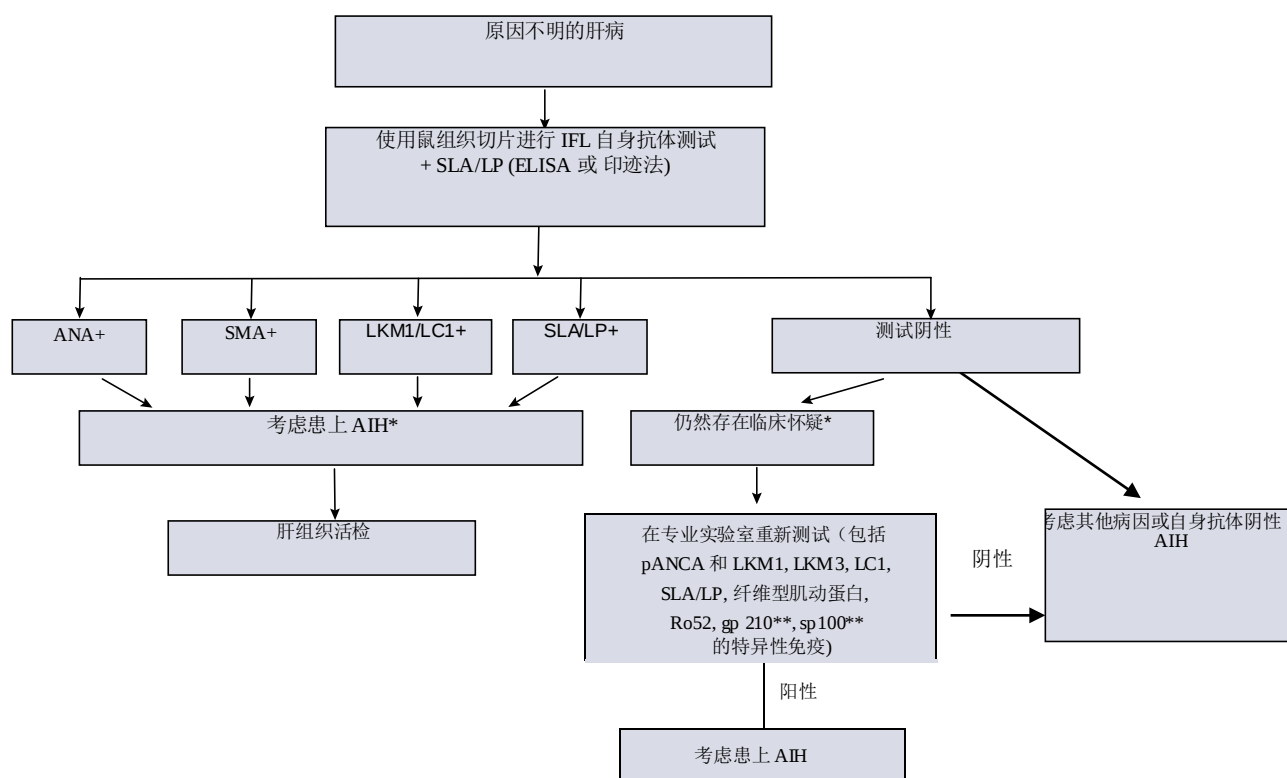


图 2. 针对怀疑患有自身免疫性肝炎或药物性肝损伤 (DILI) 的患者病例诊断指导流程图。

*测试也用于测量 IgG 含量。 **这些抗体呈现高度特异性, 可用于诊断 PBC。

抗-SLA/LP 抗体是唯一具有疾病特异性的自身抗体, 因此具有很高的诊断价值。其靶抗原已确认为将 O-磷酸丝氨酰-tRNA (Sep) 转化成硒代半胱氨酰-tRNA (Sec) 的合成酶 (S), 其正确的学术术语为 SepSecS [126,127]。这也促进了抗-SLA/LP 抗体商业检测的可信发展 (ELISA 和斑点-印迹法) [126,128]。约 30% 的患者被检测出抗-SLA/LP 抗体, 常常与常规自身抗体相关, 也经常与抗-Ro52 抗体相关 [128-132], 但有时它却是唯一能检测出的活性自身抗体。抗-SLA/LP 抗体可以用于判断患者是否患有更多的重症疾病以及是否会导致更差的预后 [49,50,133,134], 但这些都与预后的关联性目前仍存在争议 [129,132]。进一步的自身抗体检测对诊断来说是有帮助的, 特别是对于那些使用上述方法进行检测而初次结果呈现阴性的患者来说。抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 是用乙醇固定的人中性粒细胞与血清进行 1:20 稀释从而进行的检测。最初被认为是 PSC 和炎症性肠病的特异性的非典型性 pANCA 抗体, 也经常出现在 AIH-1 患者身上 [135,136]。最近的证据表明, 其靶抗原位于核膜, 因此, 一些作者将这些抗体称为抗中性粒细胞核抗体 (p-ANNA) [137,138]。若呈现

阳性, 则可以作为作出 AIH 诊断的又一个依据, 特别是在其他自身抗体呈现阴性情况下 [27,112]。偶尔 (8-12%) 也会在其他 AIH 典型症状而没有其他 PBC 症状的患者身上检测出用于诊断 PBC 的特异性血清标志物 AMA [139,140], 这种情况下, 患者可能同时患有 PBC 或有潜在 PBC。总之, 这些患者还是应该按照其临床表型进行分类与治疗。

自身血清免疫学检查依然是 AIH 诊断性病情检查当中的短板。实际上, 用啮齿类动物组织为基底进行的 IFL, 虽然被 IAIHG 的自身血清免疫学委员会认为是最好的自身抗体检测方法, 但这项检测的缺点也非常明显, 一是检测耗费的时间很长, 二是检测人员必须具备丰富的经验, 三是这项检测目前还不能实现充分标准化。在实际操作当中, 为 IFL 准备有效的试验切片似乎是不现实的。虽然市场上有基底可以出售, 但是质量却参差不齐。这些基底一般都添加了固定剂, 以延长其保质期。但添加固定剂会导致背景染色的增强, 这可能会为解读荧光模式带来困难。

因此, 越来越多人采用 IFL 以外的其他方法, 如 ELISA。基于重组/纯化靶抗原 (CYP2D6, PTCD, SLA/LP, 纤维型肌动蛋

白)的方法面世后,改用 ELISA 变得更加可行。然而,尽管 ELISA 与 IFL 在分子水平上已确认的靶抗原的自身抗体(抗-LKM1 抗体,抗-LC1 抗体)的检测结果是可以互换的,但是应用 ELISA 作为唯一初筛测试来检测与 AIH 相关的自身抗体是不恰当的,因为还不能获得有效的特异性分子组合,无法获得可靠的 ANA 和 SMA 检测结果[141]。图 2 展示了 AIH 自身抗体测试的方法。

自身抗体滴度和特异性会随着病情的发展而不同,血清反应呈阴性的患者可能会在随后的病程中出现常规自身抗体[142,143]。实际操作上,可以重复进行自身抗体检测,从而纠正疾病的诊断与归类[27,112,113]。成人患者的自身抗体滴度与疾病活动、临床进程和治疗反应的关联只是大致上的[144],所以并不需要对其进行定期监测,除非临床表型出现明显改变。然而,对儿童患者而言,自身抗体滴度可能是有用的疾病活动生物标志物,可用于监测治疗反应[145]。特别是抗-LC1 抗体已被证明与疾病活动关系密切,会导致滴度在疾病缓解及复发突发阶段大量下降(>50%)或消失[146]。

自身抗体的检测在 AIH 的诊断中起着举足轻重的作用。实验室人员和临床医生需要累积经验,以熟悉疾病表现以及肝免疫血清学结果的解读方法,从而为患者带来最大的帮助。医生必须根据可靠的临床数据进行特定的测试,测试的结果必须在特定的临床背景下进行解读。只有这样,才能作出有依据且合理的诊断决定,再根据患者的情况决定是否需要血清学检查。最后,要说明的是,并非所有实验室都能提供全面的自身免疫血清学检查,所以需要谨慎甄别,选取能全面测出患者血清特性的实验室,并将所得结果送往参比实验室进行全面评估,尤其是不能确定诊断的病例。

组织学检查

肝组织活检被认为是诊断 AIH 的前体条件[26-28]。除了诊断之外,肝组织活检结果还被用于指导治疗决策,因此在没有禁忌证的前提下应在开始治疗之前就进行肝组织活检[27,28]。若出现严重的凝血功能障碍,可以经颈静脉进行,特别是在急性/暴发性发病的情况下。此外,在微型腹腔镜视频监测下进行活检也被证明是安全的[147],即使是用于晚期凝血功能障碍患者身上[148]。通过这种方式进行活检还可能获得一些额外的信息[147,149]。AIH 的典型特征包括伴有丰富的血浆淋巴浆细胞浸润的界面性

肝炎(门实质界面性肝炎)、肝细胞呈玫瑰花环排列、伸入运动(主动穿透细胞进入和通过一个更的细胞),以及肝细胞肿胀和/或固缩坏死[28,150,151]。界面位置和整个小叶通常有大量浆细胞,但在炎症浸润当中缺少浆细胞也不排除患上 AIH 的可能(34%病例)[150,152,153]。然而,没有形态特征可以确诊 AIH。界面型肝炎不具有特异性,药物性疾病、病毒性疾病或免疫介导性疾病都可能出现类似的特征。

全小叶性肝炎、桥状坏死和大范围坏死,这些都是严重炎症活动的迹象。这些迹象在 AIH 患者身上并不常见,但是组织学检测项目当中的一部分[27],或许会在急性发病时出现。组织学检测得出的形态特征是全小叶性肝炎(肝实质坏死),在急性发病时尤其明显。这种形态特征与药物性肝炎非常相似[154,155]。还有一种情况是,会出现周围(Rappaport 3 区)坏死,与急性中毒性损伤相似[107,156,157]。美国急性肝功能衰竭研究组最近提出要将这些组织学上的损伤作为一队列诊断标准,用于诊断出现 AIH 急性肝功能衰竭的 37]。AIH 导致的急性肝功能衰竭还会呈现以下特征:门脉淋巴结出现、血浆细胞富集的炎症浸润以及中央静脉周围血管炎[37,107]。急性发病后患者所做的肝组织活检会显示周围性肝炎向界面性肝炎的转变[158]。这些发现提示后期肝组织活检往往忽略了中央静脉周围的损伤形态可以作为 AIH 的一个早期组织学表现。其他损伤如肉芽肿、胆管炎、脂肪肝或脂肪性肝炎等也会出现,但如果这些损伤非常突出,则会降低患者患上 AIH 的可能。胆道的炎症淋巴细胞浸润会在 10%的病例当中出现,但这些患者通常都缺少 PBC 的临床、血清学和免疫学特征,他们与典型的 AIH 患者对糖皮质激素治疗的反应一致[63,159]。患者在诊断时会显示出不同阶段的纤维化,约三分之一的患者已经确诊出现肝硬化[150,151,160]。通过微型腹腔镜进行肉眼观察最高可以提高三分之一肝硬化的检出率,因为 AIH 肝硬化的大结节性特征可能导致再生结节之间的纤维性隔膜被忽略,从而导致肝组织活检结果呈现假阴性[147,161]。值得注意的是,坏死性炎症活动的组织学特征和 AIH 的严重程度通常都不能与此疾病的生物化学活动相对应[27,28,34,40]。因此,肝组织活检为疾病的预后和管理提供了信息,例如是否出现肝硬化可能会影响免疫抑制剂的选择及用量,也可以借以确定是否需要定期进行并发症筛查,如食

管静脉曲张和 HCC。强烈建议由富有经验的肝脏组织学家对组织学检测结果进行复查，并与临床医生讨论最为棘手的病例。病理学家应通过 HAI 评分衡量炎症活动，从而对治疗与跟进阶段监测所得的炎症发展过程进行量化评估。尽管越来越多人希望可以通过无创性方法对纤维化和炎症程度进行评估，但许多这方面的研究都是针对丙型肝炎开展的，针对 AIH 开展的研究却非常少。临床上很少使用这些方法（尤其是纤维化扫描）诊断 AIH，与坏死性炎症（这种疾病在旺盛期会出现坏死性炎症）的干扰以及纤维化临近阶段的重叠有关[162]。最近提出的一项无创性诊断评分方法为监测治疗期间的疾病活动提供了一个有用的工具，这项方法可以根据 AIH 的常规实验室检测参数预测炎症活动和纤维化的严重程度。但这个方法目前仍不可取代肝组织活检，特别是对于诊断而言[163]。

诊断评分标准

IAIHG 在 1999 年提出了一套对 AIH 所有临床、实验和组织学特征（包括糖皮质激素）进行评分的全面的评分系统[27]。开发该系统的目的原来是为临床试验而对 AIH 患者的同类人群进行定义，而不是为了诊断 AIH 个人患者。这个评分系统曾经在多份论文当中得以证实[164–166]。虽然是作为提供临床试验人群可比性的研究工具产生的，这个评分系统仍广泛应用于评估表现出极少病症或表现出非典型症状的难以用描述性标准进行定义的患者病情[167]。表 5 当中列举了此评分系统所依据的典型特征。作为一个临床工具，这个系统也有其不足之处，首先这个系统非常复杂，其次它不能始终准确地区分 AIH 和胆汁淤积综合征。IAIHG 在 2008 年设计了一个适用于日常临床应用的简化评分系统[28]。这个系统以 4 个参数为基础：自身抗体的出现和 IFL 或 ELISA（检测抗-SLA/LP 抗体）检测出的滴度、血清 IgG 浓度、典型或匹配的组织学检测结果的出现，以及不存在病毒性肝炎标志物（表 6）。与原来的评分系统的修订版相比，简化后的评分系统在某种程度上降低了灵敏度（95% vs. 100%），但提高了特异性（90% vs. 73%）和

准确度（92% vs. 82%）[55,166,168,169]。根据一些研究数据，这个评分系统对于患有 AIH-PBC 变异型的患者而言，效果良好[168,170]。这个系统不针对糖皮质激素疗法的效果作出评分[169]，但糖皮质激素疗法的效果可以作为额外的标准，这个标准主要用于指导治疗的开展，治疗起作用的时间信息可以不必提供。简化的评分系统可以用于排除有其他状况和并发免疫病症的患者患有 AIH 的可能性[166,170]，但其结果通常都可以用于排除非典型病例[166,169,171]。应对这些标准进行前瞻性评估，从而验证这些结果是否正确。

概括而言，简化后的标准更方便使用，可以成为日常临床应用的一个好帮手，但却缺乏一条诊断的“黄金标准”。临床医生仅应把这些诊断评分当成 AIH 诊断的一个参考[172]，这个简化的标准应配合临床判断共同使用。在这种前提下，标准的诊断标准可能会忽略了部分患者，尤其是 AIH 的急性发病患者或暴发性发病患者，因此，处理时应特别小心。急性或暴发性 AIH 发病都很突然，常伴有急性肝功能衰竭。诊断面临的挑战是目前缺乏一个公认的定义[173]，也缺少 AIH 的特异表型特征。事实上，25%至 39%的急性发病 AIH 患者 IgG 含量都正常[106,107]，9%至 17%的自身循环抗体呈阴性[39,106]。这种情况下，IgG 含量正常的患者比例更高可以用炎症过程较短作为解释。虽然通常缺乏经典的 AIH 病变特征，且最突出的损伤是周围性坏死，肝组织活检还是有必要进行的[37,156–158]。截至目前，几乎没有急性发病的 AIH 患者使用上述评分系统的数据记录[169,174]。在伴有暴发性肝功能衰竭的 70 名患者当中，经修订的评分系统计算所得的结果可以支持 40% AIH 确诊病例，而简化的评分系统只能支持 24%的病例[169]。在另外一组 55 名急性/暴发性发病患者的测试当中，使用修订后的评分系统时，91%的患者获得的分数可以与 AIH 相匹配，而使用简化后的评分系统时，仅 40%可与 AIH 相匹配[174]。在这种情况下，应对诊断评分系统的使用进行进一步评估。

10. 属于一个临床诊断。AIH 的诊断尤其依赖自身抗体、高 γ 球蛋白血症和典型或与 AIH 相匹配的组织学结果 的出现(II-2)
11. IgG 含量升高是患上 AIH 的一个明显特征,尤其是在没有发现肝硬化的前提下。在 IgA 和 IgM 含量没有升高的前提 下,若出现 IgG 升高的情况,应考虑患上 AIH(II-3)
12. 正常 IgG 或 γ -球蛋白含量不能排除患上 AIH 的可能。大部分患者在接受治疗后会 出现 IgG 含量下降的情况(III)
13. 循环非器官特异性抗体在绝大多数 AIH 患者身上存在。
自身抗体谱被用于细分 AIH:
AIH-1 (ANA and/or SMA 阳性)
- AIH-2 (LKM1, LKM3 和/或 LC-1 阳性)
- AIH-3 (SLA/LP 阳性)。
这种细分的临床意义仍未明确。(II-2)
14. 间接免疫荧光法是检测 ANA、SMA、LKM 和 LC-1 的选择测试。免疫测定法 (ELISA/蛋白印迹 法)是检测 SLA/LP 的选择测试。方法与临界值 应由实验室进行报告 (III)
15. 组织学检查呈现肝炎是诊断 AIH 的一个先决条件,因此需要成为初始诊断性病情检查不可或缺的一部分 (II-2)
16. 没有形态学上的特征可以用于确诊 AIH,但若出现界面性肝炎、周围性坏死、伸入运动和肝细胞呈玫瑰花环排 列,则可考虑患上 AIH。病理学家应报告这些特征,以 及这种疾病的评分(肝炎活动指数)和阶段 (II-2)
17. 急性发病患者可能出现周围性坏死,在组织学上无法与 DILI 区分(II-3)
18. 简化后的 IAIHG 评分系统(2008 版)是日常临床应用的有效工具 (II-2)
考虑到对治疗的反应,修订版的 IAIHG 评分系统(1999 版)可以帮助诊断棘手的病例
19. 伴有胆汁淤积实验室改变的成人 AIH 患者应考虑 (MR)胆管造影,以确认是否存在硬化性胆管炎(II-3)
20. 观测发现在诊断与跟进期间 AIH 与胆汁淤积性肝炎的病症都可以共存。伴有胆汁淤积特征的患者应进 行 PBC 和 PSC 的诊断测试 (II-2)

AIH 的治疗

AIH 的治疗目标是令疾病得到完全缓解,并防止肝病进一步发展。大部分病人需要永久维持性 治疗,或在停止治疗后病情能持续缓解 (只有少量患者可以达到效果)。

当前的免疫抑制治疗方法大部分依据的是在二十世纪七八十年代公布的研究结果[175-179]。这些研究显示,未予治疗,以及中等至严重的 AIH (肝组织活检呈现融合性坏死,AST 含量 $>$ ULN 的 5 倍, γ -球蛋白含量 $>$ 2 $\times$ ULN)预后很差,又显示免疫抑制疗法可以改善肝功能测试结果、改善症状及延长生存期。鉴于这些研究是在发现 HCV 之前进行的,它们很可能包含了丙型肝炎患者在内。

针对临床疗效终点而言,采用免疫抑制疗法能为年纪较大无临床肝组织活检显示轻度炎症活动的患者带来多少好处仍未能被证实,如何进行管理也存在着争议(图 3)。虽然治疗会产生副作用,但可以降低亚临床疾病进一步发展及演变成有症状疾病的风险,同时还可以预测治疗 能否保持全面与持续的反应。有报告称,67-90%病情轻微的患者在未经治疗的情况下可以存活 超过 10 年[180,181]。而在一个非对照研究当中,无症状的患者在未接受治疗的情况下,生存 时间与接受免疫抑制的患者相若[44]。因此,不采取治疗措施也是合乎情理的,尤其是有类固醇使用禁忌症时。此外,AIH 还有可能自发消退[182]。但仍需注意,在未经治疗的前提下,AIH 的疾病活动具有波动性与不可预测性,很大比例的无症状患者在其疾病随访的过程中出现 病症[44,183]。这些患者会发展成终末期肝病如肝功能衰竭及 HCC[181]。除此以外,AIH 是一种终身疾病,纤维化的发展可能在数年后才会呈现临床症状。之前公布的研究结果可能因为研 究时长与参与患者人数不足,无法确认免疫抑制疗法能为病情较轻的患者带来多少好处。病情的波动性,以及亚临床症状发展的危险,令 AIH 的诊疗变得尤其重要。如果病情轻微的患者 不采取治疗,那么在 ALT 和/或 IgG 含量升高或者出现波动时,就必须跟随开展常规的跟踪监 测,包括进行定期进行肝组织活检(图 3)。对于出现症状的患者和纤维化或肝硬化的晚期患 者应实施治疗,因为这些代表不良预后[44,104,160,184]。除此以外,有报告显示,纤维化 或肝硬化晚期患者在治疗成功后会 出现实质性瘢痕衰退。鉴于 AIH 的发展特性和免疫抑制疗法 的有效性,用药评议小组建议所有活动性疾病患者都应接受 治疗。

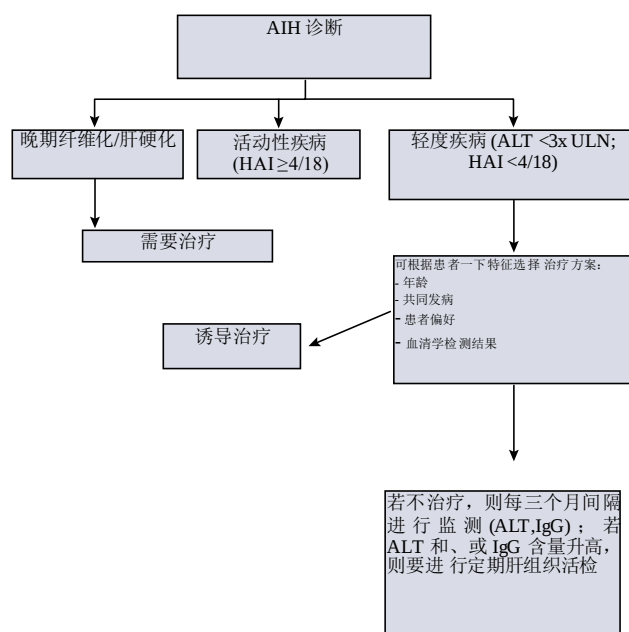


图 3. 根据每个病例的实际情况以及对基准数据的评估选择是否开始类固醇疗法。例如，活动性疾病患者（转氨酶升高 > 正常值的 3 倍，以及 肝炎活动指数 (HAI) > 4/18）需要接受治疗。*除非肝组织活检结果呈现高度炎症，否则代偿失调的 耗尽型肝硬化将不再指定治疗方法。

这些患者会发展成终末期肝病如肝功能衰竭及 HCC[181]。除此以外，AIH 是一种终身疾病，纤维化的发展可能在数年后才会呈现临床症状。之前公布的研究结果可能因为研究时长与参与患者人数不足，无法确认免疫抑制疗法能为病情较轻的患者带来多少好处。病情的波动性，以及亚临床症状发展的危险，令 AIH 的诊疗变得尤其重要。如果病情轻微的患者不采取治疗，那么在 ALT 和/或 IgG 含量升高或者出现波动时，就必须跟随开展常规的跟踪监测，包括进行定期进行肝组织活检（图 3）。对于出现症状的患者和纤维化或肝硬化的晚期患者应实施治疗，因为这些都代表不良预[44,104,160,184]。除此以外，有报告显示，纤维化或肝硬化晚期患者在治疗成功后会出现实质性瘢痕衰退。鉴于 AIH 的发展特性和免疫抑制疗法的有效性，用药评议小组建议所有活动性疾病患者都应接受治疗。

21. 治疗 AIH 的目标应是使患者的生物化学及组织学病症全面消退，以防止肝病的进一步发展 (II-2)

22. 对 AIH 患者的管理应包括及早辨认额外的肝脏表现与病症、及早辨认相关的自身免疫性疾病、监测疾病的特异性，以及监测与治疗相关的并发症 (III)

23. 所有活动性 AIH 患者应接受治疗 (I) 治疗用量应根据疾病的活动进行调节 (III) 只有 (自发) 病情缓解的患者可以不接受治疗，但必须进行定期复查 (间隔 3-6 个月) (III)

病情的诱导缓解（图 4）

糖皮质激素疗法（使用或不使用硫唑嘌呤）对延长患者寿命的效果在二十世纪六七十年代进行的一些对照试验当中已经得以证实[175-179]。1971 年，Cook 等人通过对比泼尼松龙单一疗法（15 mg/天）和安慰剂，证实了免疫抑制疗法在延长患者寿命方面的效果。其中的死亡率的差异非常明显（14% vs. 56%）[175]。这些结果一年后在梅奥医学中心的研究中得以确认。

这项研究对比了泼尼松单一疗法（开始 60 mg/天，4 周内减至 20 mg/天）、硫唑嘌呤单一疗法（100 mg/天）、混合疗法（泼尼松开始 30mg/天，减至 10mg/day 并维持，结合硫唑嘌呤 50mg/天）与无效对照剂[176]。泼尼松单一疗法与泼尼松/硫唑嘌呤混合疗法在延长患者寿命方面的效果相似（死亡率：6% vs. 7% vs. 无效对照剂组的 41%）[179]。总之，混合疗法呈现的副作用相对较少（10% vs. 44%）[185]。进行 18 个月以活性泼尼松为基础的治疗，75% 的患者的组织学检测结果显示出缓解，这个进度比临床检查与生物化学检测结果上显示出缓解的进度要慢，后者只需要数月。这个测试进一步说明了用作诱导治疗的硫唑嘌呤单一疗法会导致的死亡率更高（36%）。Murray-Lyon 等人的报告也指出用硫唑嘌呤单一疗法作为诱导疗法会导致比泼尼松单一疗法更高的死亡率（24% vs. 5%）[177]。

Summerskill 等人的研究使用了另外一种方案，控制泼尼松（也是从 60mg/天开始）滴定剂量将血清转氨酶活动维持在低于正常上限两倍，他们的试验证明这种方法与固定剂量（开始 60 mg/天，4 周内减至 20 mg/天）相比副作用更少，但两种方法对临床病症与生物化学参数产生的作用则相若。组织学水平的缓解在 24 周达到 25%，在 36 周达到 30%[186]。1982 年，Tage-Jensen 等人再次证实了在诱导治疗方面，泼尼松单一疗法比硫唑嘌呤单一疗法更优越[187]。

尽管具有一定的局限性（当时还不会对 HCV 进行测试），但这些早期的研究提供了令人信服的证据，证明使用泼尼松（龙）/硫唑嘌呤混合疗法可以达到最好的治疗效果而伴有最少的副作用。虽然泼尼松龙单一疗法与泼尼松龙/硫唑嘌呤混合疗法被视为具有相同疗效[34]，但比较推荐使用硫唑嘌呤的一线混合疗法，特别是容易产生副作用的患者，譬如绝经

后的女性、情绪不稳定的患者、预先存在骨质疏松症患者、脆性糖尿病患者、不稳定性高血压患者或肥胖患者。与此同时，年轻女性患者通常都很在意类固醇治疗导致的体重增加和面容改变，这就可能导致患者不遵从医嘱，从而影响效果。对此，要尽量保持与实际情况匹配，保证最好的长期效果。建议的剂量请详见表 7。若在恶性肿瘤、血球减少及确诊巯基嘌呤甲基转移酶（TPMT）缺乏症（见下文）以及妊娠患者身上使用硫唑嘌呤，则要根据患者个人情况进行利害分析（见下文）。

除了 AASLD[34]和 BSG[40]指南同样推荐的经典泼尼松龙/硫唑嘌呤治疗法之外，许多专业中心也对这些疗法提出了几处轻微的修改，并应用在临床当中。一个更高剂量的泼尼松（龙）（高达 1mg/kg/天）与硫唑嘌呤混合进行治疗，可以令没有肝硬化的患者的血清转氨酶更快恢复正常[188]。虽然如果转氨酶没有在

治疗早期出现回落[185,189]或者转氨酶没有恢复正常[190-192]就代表治疗不成功，但这个泼尼松剂量更高的混合疗法似乎效果更有保障。它需要进一步被确认是否可以获得更好的长期疗效以及是否适合所有患者。

另一个合理的方案是延迟加入硫唑嘌呤，开始时用泼尼松单一疗法。延迟使用硫唑嘌呤（通常延迟约 2 周）可以为 AIH 患者带来实质性帮助，因为一方面可以降低诊断的不确定性，另一方面又可以避免因无法分辨硫唑嘌呤导致的肝中毒和原发性无反应而带来的诊断困境。硫唑嘌呤导致的肝中毒虽然并不常见，但晚期肝病患者的其他患者更容易出现这种症状[3]。总体而言，AIH 的治疗应根据患者的反应而进行，治疗方案应根据患者的反应和对治疗的耐受程度而制定。图 4 展示了建议使用的诱导治疗方案。

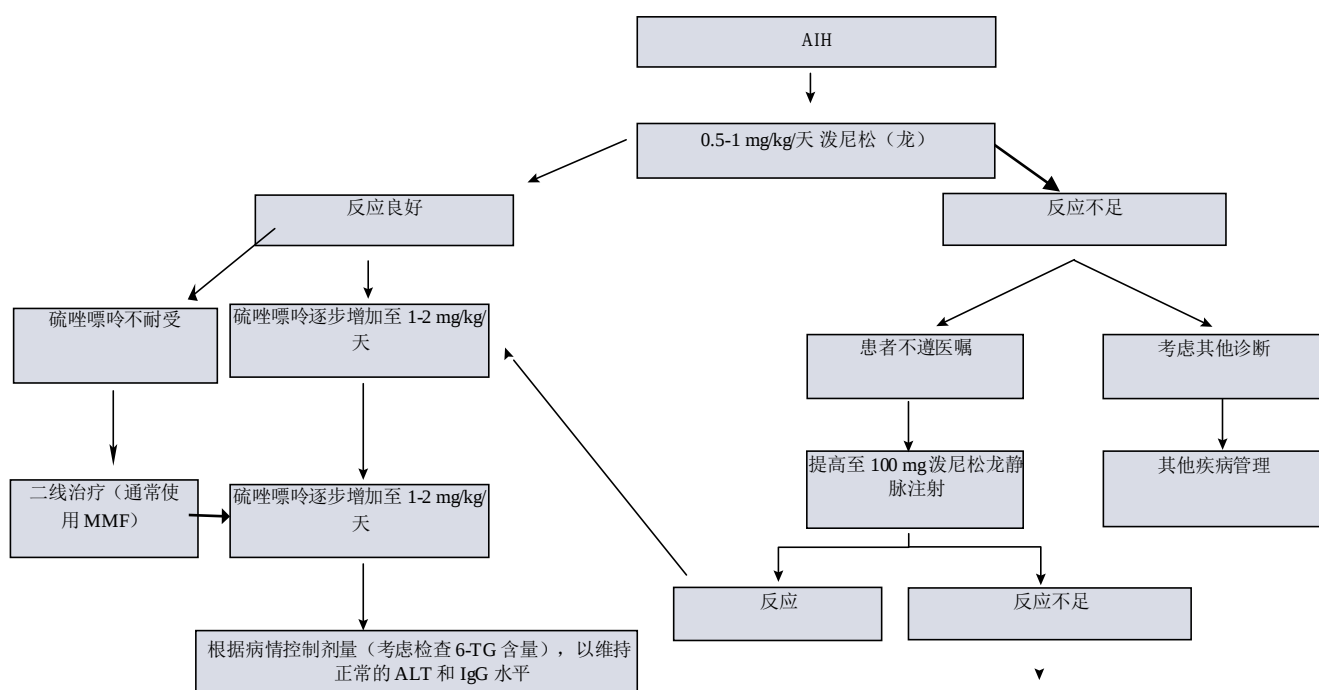


图 4. 自身免疫性肝炎的治疗方案。治疗要求诱导病情缓解及持续的维持治疗。诱导是通过类固醇实现的。增加巯基嘌呤作为类固醇节制方案。实验室终点为IgG和 ALT恢复正常。MMF，麦考酚酸莫酯

表 7. 成人 AIH 患者的推荐治疗剂量（以 60kg 患者为例）

周	泼尼松龙 (mg/天)	硫唑嘌呤 (mg/天)
1	60 (=1mg/kg 体重)	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100*
6	20	100*
7+8	15	100*
8+9	12.5	100*
第十周开始	10	100*

在转氨酶恢复正常水平后，可以将泼尼松龙用量降低至 7.5mg/天，再在三个月后降低至 5mg/天，随后根据患者的风险因素和反应间隔 3-4 个月逐步减量至停用。*硫唑嘌呤的剂量 1-2mg/kg 乘以体重。

治疗的目的是为了让患者病情在生物化学及组织学水平得到全面的缓解。如果在复查期间，患者的转氨酶和 IgG 能迅速恢复正常，则不需要通过肝组织活检检查其组织学上的病症，因为出现重大炎症活动需要加强免疫抑制的几率很低。如同其他创伤性检查一样，活检复查只在活检结果可能会导致疾病管理修改时才建议采用，尤其是对免疫抑制反应欠佳的患者和治疗产生副作用的患者。针对这些患者，需逐个进行疾病进展风险评估，以权衡其与（潜在的）治疗副作用之间孰重孰轻。疾病级别评估对此也有帮助。目前，正在进行中的研究提出，可以在复查当中进行纤维化扫描。肝硬度的增加可能是由于疾病再发（炎症浸润和水肿增多）或是由于纤维化不断增多（或是两种原因同时发生）引起的。

在最近的一项针对无肝硬化的患者进行的前瞻性双盲随机 IIb 期试验中[193]，对比了连续 6 个月使用布地奈德混悬液（9mg/天）和硫唑嘌呤（1-2mg/kg/天）的效果和常规的以泼尼松和硫唑嘌呤为基础的免疫抑制效果。与泼尼松（40 mg/天降低至 10mg/天）与硫唑嘌呤（1-2mg/kg/天）混合疗法相比，布地奈德/硫唑嘌呤疗法可以更为普遍地恢复转氨酶水平，并有较少副作用，并在组合端显得更为优越。接受布地奈德治疗的患者当中有 47%的生物化学症状得以完全缓解且无类固醇的特定副作用，而接受泼尼松龙的患者当中就仅有 18.4%。但这缺乏定期复查的组织学检测数据和长期跟踪

数据。这项试验当中，对照组的治愈率非常低，也明显比之前公布的研究病例低，推测是由于泼尼松组固定了降低剂量的时间以及泼尼松剂量过低所造成的。而在这个试验当中，应用高剂量的布地奈德直至观测到反应，以及治疗方法是针对观测到的反应而制定的，对照组并无表现出偏移性。尽管如此，这项试验证实了布地奈德对治疗 AIH 的有效性。其他小型病例报告当中，也有证明布地奈德可成功治疗 AIH[194-196]，但也有其他病例报告显示布地奈德无法成功治疗 AIH[197]。

在特定患者身上使用布地奈德的决定前，应先预期衡量出现的有益副作用与药量及长期药效存在不确定性这两者之间的利弊。使用布地奈德的患者可以在首次达到 90%肝病清除率，但布地奈德不适用于肝硬化患者和出现肝门脉分流的患者，因为没有有效首过代谢保护的患者出现副作用的风险很高[198,199]。此外，由于并发肝外自身免疫性疾病有进一步恶化的可能，若患者患上这些并发症，则要相应调整治疗方案[197,200]。布地奈德（9mg/天）加上硫唑嘌呤的疗法可以用于处于患病初期未经治疗的非肝硬化患者身上，这些患者很可能会出现意料之外的类固醇特异性副作用。然而，目前我们仍不确定降低布地奈德疗法剂量的最好方式。由于布地奈德的半衰期较短，暂时仍无法判断是应该减量至每天给药两次（6mg）和每天给药一次（3mg），还是应该维持每天三次给药，每次剂量从 3mg 将至 2mg 和 1mg。

24. 治疗 AIH 的一线方法是先用泼尼松（龙）疗法，再在两周后加入硫唑嘌呤 (I)

25. 一旦胆红素含量低于 6mg/dl (100 μmol/L), 应开始硫唑嘌呤治疗，最理想的是在开始类固醇治疗后两周后。开始的剂量应为 50mg/天，然后根据毒性与反应增加剂量直至维持 1-2mg/kg (II-2)

26. AIH 的治疗需要根据患者反应进行调整，治疗方案也应根据患者个人特征制定 (III)

最理想的治疗终点是在临床、生物化学和组织学水平上症状得到全面缓解，并且停止治疗后能维持无需治疗的良好状态。然而，大部分患者都不能实现这一目标。80%至 90%的患者，在接受免疫抑制治疗后，转氨酶迅速得以改善。约 20%的患者，在停止免疫抑制治疗后，可以通过限定的治疗方法维持病情缓解状态（超过 6 年的随访中位数）[201]。若在停止治疗之前使用严格终点标准（见下文），则可能会出现更好的结果。只有很少比例的 AIH 患者对免疫抑制疗法呈现原发性无应答。因此，若患者无应答（或应答速度非常缓慢），就应重新认真考虑诊断结果是否正确，和/或重新评估患者是否遵从医嘱。伴有急性或暴发性病症的非白人年轻患者，以及肝组织出现融合性坏死的患者，治疗失败的风险尤其高[20,202–205]。治疗过程中，血清胆红素与 MELD 评分没有改善的肝功能衰竭患者应尽早转至移植中心，并考虑进行 LT，因为出现这种疾病表型而不进行 LT 的患者死亡率更高[42,202–206]。没有出现肝功能衰竭的患者若对初始治疗没有反应，则应提高用药剂量或选用其他治疗策略（详见下文“特殊患者人群”章节）[207]。

27. 若患者无足够反应，则应重新考虑诊断结果是否正确，或重新评估是否要继续使用这种疗法(II-2)

28. 对于在重新确认诊断结果并继续使用疗法后仍反应欠佳的患者，应增大泼尼松龙和硫唑嘌呤的剂量，或者采用另外的药物（详见下文“治疗患者的困难”章节）(II-2)

29. 急性重症 AIH 患者应及早接受高剂量静脉注射糖皮质激素治疗（≥1 mg/kg）。若在 7 天内仍无好转，则应排期进行紧急肝移植 (III)

停止治疗（图 5）

大多数 AIH 患者对以类固醇为基础的免疫抑制疗法反应良好，血清转氨酶含量能恢复到正常水平[190,208–210]。鉴于转氨酶持续升高预示着（i）停止治疗后的复发；（ii）肝组织活检呈现活动性；（iii）引发肝硬化及（iv）预后不佳，对自身免疫性肝炎患者进行治疗的目标是帮助其全面恢复正常的转氨酶与 IgG 水平[185,190–192,208,211,212]。

在达到生物化学终点后，病情在组织学上的消退仍处于明显落后的状态[176]。目前仍没

有证据确认最理想的治疗时长。然而，治疗应持续足够长的时间至组织学检测结果显示病情缓解，因为 ALT 含量正常的患者仍可能呈现残余的界面性肝炎，这预示着疾病可能复发[212]。血清转氨酶和 IgG 水平恢复正常预示着组织学上的病情消退[108]。

治疗至少要坚持 3 年，在血清转氨酶和 IgG 水平全面恢复正常（生物化学水平缓解）后至少持续 24 个月。时间更长的治疗可以降低复发的几率，因此值得加以考虑。初期病情严重且诱导治疗耐受性低的患者，建议在停止治疗之前进行一次肝组织活检，因为组织学检测结果若发现病症，则预示着纤维化的发展与复发的可能[108]。呈现持续的组织学疾病活动（HAI>3）的患者，不应停止免疫抑制治疗，一旦停止，病情几乎肯定会复发。最近一篇论文指出，ALT 水平低于正常上限的一半且 IgG 水平低于 12g/L 预示着停止治疗后很大可能会治愈[213]。尝试停止治疗应先逐步减少免疫抑制剂，并密切监测患者病情。若在维持治疗过程中或减药后 AIH 活动出现恶化，则应提高免疫抑制的剂量并排除完全停药的可能（图 5）。

疾病在停药后的复发率很高（50%-90%），尤其是在停药后的前 12 个月内[201,214–216]。12 个月后的也有可能复发，因此，即使不进行免疫抑制治疗，也应对患者进行终身常规监测[217]。根据 IAIHG 标准，复发的定义是 ALT 水平再次高于 ULN 三倍，但也有可能表现 ALT 升幅不那么高，伴有或不伴有 IgG 升高。由 ALT 升高得出的预测结果比较准确，因此通常不需要通过肝组织活检确认病情是否复发。疾病的复发几率随以下情况的出现而升高：（i）免疫抑制治疗反应缓慢；（ii）血清转氨酶和/或血清球蛋白和 IgG 含量持续升高；（iii）肝组织活检发现残余炎症；以及（iv）治疗期缩短[191,209,211,218,219]。具有可辨认（以及可避免的）的初次发病原因的患者似乎不那么容易出现复发[74]。

复发病情的治疗与初始治疗相比，也是使用泼尼松（龙）和硫唑嘌呤，在诱导病情缓解方面也同初次诱导治疗有同等效果。然而，停止治疗后对患者进行密切监测，尽早发现复发，就可以在再次诱导治疗至病情全面缓解时，降低免疫抑制的剂量。更重要的是，病情多次复发的患者会经历更多的副作用，而且治疗效果不好[201,208,216,220]。因此，患者出现复发后，建议维持长期的也可能是终生的治疗。

30. 生物化学症状缓解是指 IgG 和转氨酶水平恢复正常。组织学病理缓解是指组织学表现正常或肝炎表现轻微 (HAI<4 或相等状况) (II-2)

31. 免疫抑制治疗至少要维持 3 年, 转氨酶及 IgG 全面恢复正常后, 至少要维持 2 年 (II-2)

32. 生物化学症状没有得到缓解的患者, 不应停止治疗。生物化学病理缓解超过 2 年的患者, 在停药前应进行肝组织活检。呈现持续的组织学疾病活动 (HAI>3) 的患者, 不应停止免疫抑制治疗 (II-2)

33. 只有很少量的患者可以不进行维持治疗而保持病情缓解。尝试停药要求患者与医生充分配合。复发通常会发生在停药后的 12 个月内。但, 多年后也有可能复发。因此, 停药后应对患者进行密切监测, 并保持终身观察。IgG 水平可能会先于转氨酶升高 (II-2)

34. 疾病复发或突发的治疗所要求的类固醇剂量与诱导治疗类似。尽早发现复发, 就可以在再次诱导病情全面缓解时, 降低免疫抑制的剂量 (II-2)

35. 接受过充分免疫治疗但在停药后病情复发的患者, 以及在充分维持治疗当中出现突发病情的患者, 都应终生接受免疫抑制治疗 (II-2)

维持治疗

患者接受治疗之后, 若临床症状与实验室检查结果显示病情已经消退, 硫唑嘌呤的剂量应该提升至 2mg/kg/天, 同时泼尼松 (龙) 的剂量逐步降低至停药。随后, 硫唑嘌呤应作为持续性的维持治疗用药无限期继续使用。就预防类固醇特异性副作用和预防复发而言, 使用硫唑嘌呤单一疗 (剂量为 2 mg/kg/day) 法进行的维持治疗得出的数据是令人鼓舞的: 一年内不会出现复发, 67 个月内的随访中位缓解率为 83%^[179,221,222]。在硫唑嘌呤维持治疗的过程当中, 应监测患者的血细胞是否出现减少的情况。若血细胞减少, 则患恶性肿瘤的风险增高, 虽然这一结论目前尚存争议^[223]。在一个小型的病例队列当中, 使用硫唑嘌呤后停药, 时间中位数为 5 年, 50% 的患者出现复发, 时间中位数为 7 年^[35]。硫唑嘌呤治疗方法的优点是可以避免使用糖皮质激素, 从而避免了糖皮质激素可能带来的副作用。

另外一种方法是将泼尼松龙用量尽量降低, 能保证维持血清转氨酶水平在正常水平即可。

这种方法的好处是, 低剂量的泼尼松龙治疗计划可以避免具有生育能力的年轻人长期使用硫唑嘌呤, 以及消除理论上的肿瘤及致畸风险。应与患者商讨这个可能终身都得维持的硫唑嘌呤或泼尼松龙治疗的好处与潜在风险, 病情缓解后的用药方案亦应根据不同患者的实际情况进行制定。其中要考虑的因素包括肝病分期和初次发病的严重程度、诱导治疗的耐受性、骨密度测试结果、相关疾病及风险因素, 以及患

36. 病情轻微及对硫唑嘌呤耐受的患者, 应考虑使用泼尼松龙单一疗法 (II-2)

37. 其他患者, 建议使用不含类固醇的硫唑嘌呤单一疗法 (或 MMF) 作为维持疗法。维持治疗的剂量应能保持转氨酶及 IgG 在正常水平并维持病情稳定缓解。停止使用泼尼松龙后, 患者使用硫唑嘌呤可以降低复发风险, 硫唑嘌呤的剂量可以升至 2mg/kg/天 (II-2)

者的年龄。

治疗期间的监测

开始接受泼尼松龙/硫唑嘌呤混合疗法治疗的患者应在前 4 周进行临床及实验室基线参数监测。随着类固醇剂量的不断降低, 监测间隔可以延长至 1-3 个月。AIH 患者需要接受终生监测, 因为这种疾病即使在完全缓解后, 突发及复发的几率仍很高。复发通常发生在停止治疗后的前 12 个月内。因此, 在停止治疗后, 患者应接受密切监测。在维持治疗期间, 患者应每间隔 3-6 个月进行复查。

TPMT 缺乏症

TPMT 是硫唑嘌呤代谢当中一种酶。硫唑嘌呤转化成 6-巯基嘌呤 (6-MP), 这种中间代谢物随后又在肝内转化成 6-巯代鸟嘌呤、6-巯尿酸或 6-甲基嘌呤^[224]。TPMT 酶将促进 6-巯基嘌呤转化成惰性产物, 对 TPMT 酶进行基因分型或进行活性测量, 可以在某种程度上预测硫唑嘌呤的毒性^[225-227]。

造成免疫抑制的 6-巯代鸟嘌呤核苷酸 (6-TGN) 与硫唑嘌呤的抗炎特性也会产生骨髓抑制毒性^[228]。6-MP 与 6-巯尿酸之间的转化受阻会提高 6-MP 至 6-TGN 的转化率, 因此会导致固定剂量的硫唑嘌呤毒性增大^[229]。TPMT 的低活性与各种等位基因有关, 通常是与 *3A 等位基因有关。尽管 TPMT 的基因分型在预测毒性方面有波动, 非常罕见的全 TPMT 缺失的纯合基因型 (0.3%) 会导致酶的活性极低, 活性 6-MP 代谢产物的累积还是会引发严重的毒

性[230,231]。这可能是由于代谢的替代路径、不同的外显率以及可能是底物诱导 TPMT 活性造成的[232]。因此,出现硫唑嘌呤相关副作用的患者不能单靠衡量 TPMT 活性或基因分型进行区分,出现硫唑嘌呤耐受的患者被证实会出现正常或接近正常水平的 TPMT 活性[230,233]。

此外,对出现炎症性肠病的患者而言,降低剂量并对血液中的代谢产物进行密切监测可以避免毒性的产生[234-236]。约 10%患者为具有中间酶活性的低活性杂合基因型。对自身免疫性肝炎患者而言,杂合基因型和 6-MP 代谢水平都不能准确地预测硫唑嘌呤疗效或是毒性 [231,233,237],肝硬化也经常引发血球减少。

然而,尽管 TPMT 缺乏的患者接受硫唑嘌呤治疗可能会出现严重的后果,但这种疗法在安全性和保证性方面的优点比在条件允许的情况下,AIH 患者在硫唑嘌呤治疗之前进行的 TPMT 常规检测参数显得更为重要。TPMT 缺乏的患者可以使用泼尼松龙单一疗法或低剂量的泼尼松龙与麦考酚酸莫酯(MMF)混合疗法。然而,没有 TPMT 缺乏的患者出现硫唑嘌呤毒性更为常见,因此所有接受硫唑嘌呤的患者,即使之前已进行了 TPMT 活动性测试,都必须强制地进行密切监测。

38. 测量可以指引硫唑嘌呤用量并检查可能存在的患者不遵医嘱的情况。若 TGN 含量无法检出,则可能是由于代谢改变或患者不遵医嘱造成。TGN 含量升高表明出现毒性 (II-2)

特殊患者人群 妊娠

对于 AIH 病情稳定的患者,是否适宜妊娠这个问题经常会被提出。现在根据不断更新的知识,可以提出一些建议。

在 1983-1998 年期间在国王学院医院就诊的一大批患者当中,18 名患者曾妊娠 35 次,其中 31 个婴儿安全成活,仅有 2 个伴有出生缺陷[82]。有 4 例妊娠期间出现病情突然加重,另外 4 例在产后 3 个月内出现。在这家医院进行的更大范围的队列研究中,53 名女性曾妊娠 81 次,其中 41%的妊娠发生在出现肝硬化的状态下[81]。在孕期,61 例妊娠过程(75%)接受了 AIH 疗法,75%患者接受了药物治疗。其中,27 名患者接受了泼尼松龙单一疗法(平均剂量 10 mg/天,在 2.5mg-40mg 之间),7 名接

受了硫唑嘌呤单一疗法治疗(在 1mg/kg/天-2mg/kg/天之间),25 名接受了硫唑嘌呤(在 1-2mg/kg/天之间)与泼尼松龙(平均剂量 5mg/天,在 2.5-20mg 之间)混合疗法治疗,此外还有 1 名接受了他克莫司(2mg/天)与泼尼松龙结合治疗[81]。在接受药物治疗的患者当中,46 名(74%)在其怀孕前一年维持了稳定的用药方案。

活产率(LBR)为 73% (59/81),早产率为 20% (12/59),6 个婴儿(11%)需要入住婴儿特别护理病房(SCBU)。妊娠时患有肝硬化的母体,活产率更低,婴儿需要特别护理的几率更高。整体母体并发症发病率为 38% (31/81)。疾病活动加重突发率为 33% (26/81)。其中有 9 次妊娠,患者在产后 12 个月内发生严重的母体不良反应(死亡或需要进行肝移植)或产后 3 个月内发生肝功能失代偿,这种情况在肝硬化的女性身上更为严重。母体治疗对 LBR、妊娠终止率、流产率和孕期没有明显的影响。没有接受治疗的患者以及在受孕前 1 年内出现过病情突然加剧的患者,更容易出现突发病情。妊娠期间有过病情突然加剧的患者更可能出现肝功能失代偿。更为重要的是,除了原来报告所述的出生缺陷,没有发现更多的出生缺陷病例[81]。

在一项德国的病例队列研究当中,AIH 患者曾妊娠 42 次,11 次出现不良后果,其中 4 例出现严重的母体并发症[238]。原因不明的不良后果与抗-SLA/LP 抗体和抗-Ro/SSA 抗体的出现相关。21%的患者在孕期出现突发病情加剧情况,52%的患者在产后期出现突发病情加剧情况。在一项针对 63 例 AIH 患者妊娠情况的研究中表明,这些患者的剖腹产率更高,但死胎或胎儿畸形率没有出现升高的情[239]。

在所有这些大型的病例队列研究当中,没有明显证据证明孕期使用硫唑嘌呤与不良后果之间存在关联。在炎症性肠病(IBD)患者的大型研究当中,孕期使用硫唑嘌呤或 6-MP 的相对安全性已经被证实[240]。实际上,一项针对使用巯基嘌呤治疗的 IDB 女性患者的 meta 分析指出,低出生体重、早产、先天性畸形的比值比分别为 1.01 (95% CI (置信区间) 0.96, 1.06)、1.67 (95% CI 1.26, 2.20)及 1.45 (95% CI 0.99, 2.13)。而对于男性患者,先天性发育不良的比值比则为 1.87 (95% CI 0.67, 5.25) [241]。

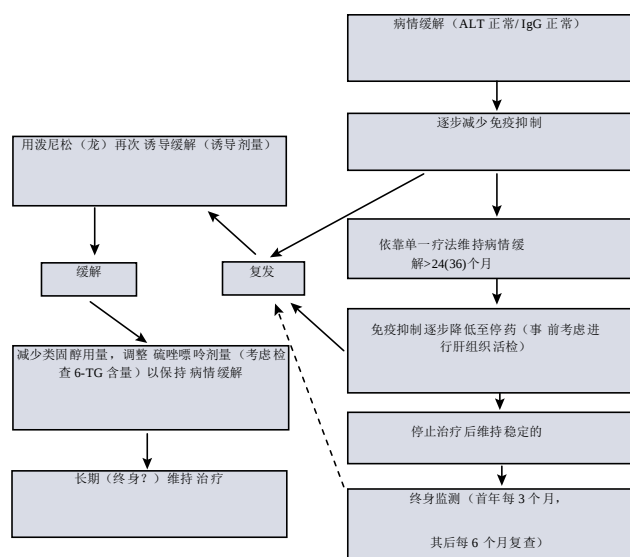


图 5. 自身免疫性肝炎患者在病情缓解后进行定期复查流程图。值得注意的是, 自身免疫性肝炎患者很少会出现不用药能自行缓解的情况, 大部分患者在不用药的情况下, 都不能达到自行缓解的结果。

因此, 在孕期维持用药是合理的。而且, 在一个小型的病例队列研究当中, 14 名患者的在孕期减少了免疫抑制, 其中 12 名在产后(其中一患者死产)迅速出现了 AIH 突发加剧情况[79]。

AIH 的初发同样可以在孕期发生或(更多地)在产后立即发生[80,242]。对这些患者的参考指数标准应与没有妊娠的患者相同。整体而言, 现有的大型病例队列研究表明, 可以在孕期对标准的免疫抑制(泼尼松龙/硫唑嘌呤)用量进行最少量的调整, 从而将在孕期及产后病情发生突发加剧的危险降至最低。同样地, 在恰当的时候应该考虑神经钙调蛋白抑制剂(CNI)疗法, 尽管在孕期期间持续使用 CNI 的准确数据只能从移植病例当中得出[79,80,243]。

无论是在孕前还是孕期, 是否修改免疫抑制的使用应依据患者及妊娠可能出现的风险而做出最终决定。可以肯定的是, 已确认肝硬化的患者在其孕期及产后第一年内出现不良后果的风险很高, 因此应在这段时间内对患者进行密切关注。尽管硫唑嘌呤被美国食物与药物管理局界定为 D 类药物[244], 硫唑嘌呤和 6-MP 都已经被证实是在孕期使用是相对安全的。相反, MMF, 虽然同为 D 类, 却有更高的致畸风险, 应在准备妊娠前停药并彻底避免服用[245]。

对于自身免疫性肝炎患者及接受免疫抑制的患者, 母乳喂养的相关数据几乎没有。现有

的数据是从其他疾病的研究中得出, 如 IBD 或风湿性免疫疾病。概括而言, 患者接受硫唑嘌呤或 6-MP 治疗对母乳喂养而言是安全的, 尽管在母乳当中会发现少量代谢物, 但是这些代谢物也不会导致喂养的婴儿出现并发症[246,247]。

39. 受控的 AIH 对妊娠与母乳喂养来说都不是禁忌症(II-2)
应持续使用硫唑嘌呤加/减泼尼松(龙)作为维持治疗(II-2)
首 3 个月病情可能会稍微严重, 尤其是在产后期, 这需要临时增加免疫抑制(II-2)
孕期禁用 MMF(II-2)

儿童

如同上文“AIH 的流行病学”所述, 任何年龄任何种族的人都有可能患上 AIH, 其中有越来越多的患者来自过渡诊所或青少年诊所。儿童 AIH 患者的管理原则与成人患者的类似, 治疗指征也是相类似的, 但也有些需要特别说明的地方[248]。多个大型的病例队列研究证实, 该病在儿童患者身上比在成人身上表现得更具侵略性。这是否与其他免疫性疾病出现、延误治疗或遗传易感性相关, 仍不得而知[249]。同时, 与另一种疾病重叠的潜在可能, 尤其是 AISC, 使得诊断变得更加困难[52,248,250,251]。

经过诊断的儿童患者, 50%存在肝硬化迹象, 很少为中度病情, 所以在诊断之后尽早开始治疗被证明是正确的[52,248,250,251]。疾病的侵袭过程, 以及诊断过程中的报告延误, 都会影响预后, 因此应尽早进行药物治疗。与成人 AIH 患者相同, 只有极个别的情况可以不作治疗, 最典型的是在出现没有炎症活动的衰竭性肝硬化的情况下, 但必须咨询专业的肝病学家。

儿童 AIH 患者的治疗方法

与成人 AIH 患者相比, 儿童患者的治疗方法主要是由大型单中心临床总结而来, 反映了这些治疗机构的经验及经验偏差[52,248,250-257]。直至最近, 也从未进行过任何关于儿童 AIH 患者的疾病管理的随机试验[258]。然而, 即使缺乏 AIH 儿童患者的对照试验, 多份报告指出诱导治疗方案的有效程度与成人患者相似, 接受 6 个月的治疗后, 90%的患者出现正常的肝酶水平[52,248,250-252]。

截至目前, 几乎所有有报道的关于儿童患者的治疗方案都是以泼尼松(龙)为主要成分的, 开始时使用剂量为每天 1-2mg/kg(每天最

多 60mg) [52,248,250,251]。随着类固醇剂量的降低,泼尼松(龙)的用量也会改变。这种方法目前仍存在着争议,一些机构提倡快速转换成各日服用类固醇疗法,以尽量减少生长阻滞的影响。而其他机构则更倾向于每日摄取低剂量的泼尼松(龙)。

鉴于医生、父母及儿童都对高剂量疗法表示忧虑,担心其会影响儿童的身高发育、骨骼发育和容貌,建议所有儿童尽早接受硫唑嘌呤(每天 1-2mg/kg)或 6-MP(每天 1.5mg/kg)治疗,除非出现禁忌症[52,248,250,251]。

最近一项重要的研究,评估了一个应用于儿童及青少年 AIH 患者身上的替代诱导治疗方案 [258]。目前,这项研究是唯一一项关于儿童 AIH 患者治疗方法的双盲对照试验。这项试验用布地奈德取代了泼尼松。一共 46 名患者参与了这项为期 6 个月的前瞻性双盲随机自控多中心 IIb 阶段的研究。其中 19 名患者接受布地奈德(剂量为每天两次或三次,每次 3mg)治疗,27 名患者接受泼尼松(40mg/天将至 10mg/天)治疗。两组同时接受硫唑嘌呤(1-2mg/kg/天)治疗,然后再接受 6 个月的非盲布地奈德治疗。

主要疗效终点被定义为生物化学水平的完全缓解(血清 ALT 和 AST 水平恢复正常)并且不出现预先假设的类固醇特异性副作用。接受 6 个月的布地奈德(3/19; 16%)和泼尼松(4/27; 15%)治疗的两组患者中,达到主要疗效终点的患者比例差别无统计意义,生物化学水平得以缓解(布地奈德, 6/19 [32%]; 泼尼松, 9/27 [33%])的患者比例无重大差别,没有出现类固醇特异性副作用(布地奈德, 10/19 [53%]; 泼尼松, 10 of 27 [37%])的患者比例也无重大差别。整体而言,使用布地奈德的患者(1.2 ± 3.5kg)比使用泼尼松的患者(5.1 ± 4.9kg)所增加的体重明显更少(p = 0.006)。在随后 6 个月的非盲后续研究当中,共 42 名患者接受了布地奈德治疗,其后 46%患者达到病情完全缓解。基于这些数据,口服布地奈德配合硫唑嘌呤不单可以诱导而且可以维持 AIH 儿童患者的病情缓解。但这种治疗方案对骨骼发育及身高发育的影响仍有待评估。

单独使用硫唑嘌呤对儿童患者进行维持治疗仍不多。在 5 例符合标准的病例中,患者在停止使用类固醇后,5 位当中的 4 位病情维持缓解[252]。环孢素 A 也可以作为另外一种诱导治疗方案,尽管与常规疗法相比并无特别优越之处[255]。在反应较轻的病例中当中,MMF

也可用于儿童患者治疗方案[253]。26 名自身免疫性肝病患儿当中,18 名患者对治疗产生反应,其中 14 名在复查时转氨酶恢复正常水平[253]。有意思的是,在对治疗没有反应的患者当中,6 名患有 AISC。

和成人患者相同,所有儿童患者应进行甲型和乙型病毒性肝炎检测,并接种相应疫苗[259]。诊断及复查时还应该进行骨密度检测,这与成人患者的诊断方法类似。

40. AIH 儿童患者在开始治疗的时候要摄入更高剂量的类固醇。其他管理原则与成人相似 (II-2)

共同发病与老年患者

针对特定的患者人群使用个性化的治疗方案是恰当的。在决策采用何种治疗方案时,应考虑与疾病严重程度相关的共同疾病发生的可能性,以及考虑治疗期望达到的目标。为此,可以先对患者人群进行分类,譬如发病时有出现骨质疏松症状的患者、确诊患有糖尿病与代谢综合征的患者、伴有病毒性肝炎如 HBV 或 HCV 感染的患者等。类似地,也对老年患者的治疗方案加以考虑,这些患者可能有着更为敏感的疾病进程,发病时出现的病症也可能更少[35,44,260]。

老年患者

老年患者发病时出现的病症通常更少[35,44],同时在生物化学水平上对治疗反应性更强[35,260,261]。而且,这个人群中的 HLA DR4 等位基因高比例带来的遗传影响,至少在西方人群中在临床上表现出更高的疾病反应性[260]。在美国一项大型的单中心试验中,伴有肝硬化的大于 60 岁的患者发病率为 33%,而低于 30 岁的患者仅为 10%[260]。日本也有类似的发现,年老患者发病时肝硬化或更晚期纤维化(F3)的患病率更高[261]。这些患者出现并发自身免疫性疾病的几率更高[260,262]。在这些研究当中,大于 60 岁的患者全部都接受了糖皮质激素及硫唑嘌呤的标准治疗。

与已确诊为肝硬化或显著炎症的老年患者相比,目前尚有一个尤其是在老年患者身上未能解决的问题,即如何治疗在肝组织活检结果中出现轻微界面性活动并伴有低坏死性炎症[263]的患者。在这样的背景下,我们无法得知是否应该对这些患者进行治疗,尤其是在同时

伴有其他疾病发生的时候。在二十世纪七十年代的一队列病例队列研究当中，10 年生存率为 90% [180]，尽管梅奥医学中心近期的一项研究指出，10 后的复查结果显示患者出现不同的结果，包括进展性肝功能衰竭、腹水与 HCC（2.7–19.9 年之间）[181]。这些病情轻微但未经治疗的患者病情改善似乎比接受治疗的患者少（12% vs. 63%），10 年生存率为 67%，而接受治疗的患者生存率为 98%[181]。然而，值得注意的是，这些结果只来源于少量患者。在加拿大的一项研究当中，发病时无病症且没有接受治疗的患者，其病情发展的结果并不比接受治疗的患者差，尽管这些没有接受治疗的患者当中的 25%在复查时出现了病症[44]。从实际的角度来说，应根据情况作出临床判断，看是否应该实施观察等待的方案。对这些患者来说，密切随访是很关键的，因为病情的发生或复发可以在任何时间发生，个别患者的病情在初次发病后数十年后才复发。如果肝功能测试的结果显示不正常或恶化，则应重复进行肝组织活检，并开始实施治疗。

对于老年患者或者那些伴有并发症患者，应谨慎考虑类固醇疗法的选用。对于没有肝硬化的患者，与类固醇相关的严重副作用很可能令控制得不好的糖尿病、骨质疏松症及精神病恶化，因此可以考虑选用布地奈德 9mg/天加上硫唑嘌呤 1-2mg/kg/天[193]。尽管这些治疗方案的最终效果还没有被作为长期日常管理方式进行评估。但显然的是，应尽早尝试停用类固醇。

骨质减少/骨质疏松

在经典的早期 AIH 标准化免疫抑制测试当中，只使用类固醇的治疗方案副作用尤其严重。高达 50%的患者出现库欣综合征样面容及“水牛背”，15-20%患者出现糖尿病[176–178,186]。5-10%患者出现与骨质疏松症相关的高血压、精神病、白内障、骨质疏松及椎骨萎缩。尽管在混合疗法当中，这些症状出现的几率较低，但这些副作用的发生率仍约为 5% [176–178,186]。

据估计，全世界有超过 2 亿骨质疏松症患者，他们都伴有与脆性升高有关的主要并发症，导致其生活质量降低，发病率与死亡率升高[264]。虽然由类固醇诱发的骨质疏松症患者只占骨质疏松症总体人数的一部分，但在并发症这方面，其影响很重大。例如，接受了数个高剂量类固醇疗程（每日剂量 $\geq 15\text{mg}$ ，累积暴露 $>1\text{g}$ ）的 AIH 患者存在着更高的骨折风险

[265]。现在还有很广的余地利用预防措施去干预有潜在风险的患者。尽管已有很多数据证明治疗会影响骨骼健康，但美国与欧洲只有 5-62% 接受糖皮质激素治疗的患者接受了合适的预防治疗[266]。

2003 年，美国肠胃病学会（ACG）与美国肠胃病协会（AGA）出版了一份联合指南，建议患者调整生活方式并接受药物治疗，包括补充钙、维生素 D 和双膦酸盐类药物，预防长期接受类固醇治疗而带来的骨质流失并加以治疗[267]。事实上，在 IBD 患者人群身上同时执行这些指导方针，的确令大部分肠胃病门诊患者符合了指南中要求的双能 X 线吸收法(DEXA)扫描标准并进行了骨量减少与骨质疏松检查，开始了相应治疗[268]。有意思的是，一个总部设于美国的胃肠病学和肝病三级中心对类似的治疗方案进行了评估，评估指出三级护理中心医生在接诊 AIH、IBD、现吸烟者、患有肝病或有骨质流失或骨质疏松的患者时，更倾向于向患者推荐骨骼健康治疗、生活方式调节或 DEXA 扫描。而当中值得注意的是，这些三级护理中心的医生在向患者推荐骨骼健康方案时，并没有考虑患者先前发生的骨折、高龄、类固醇的适用及体重指数下降等于骨骼健康之间的联系[269]。

从实际的角度出发，与上文关于胆汁淤积性肝病尤其是 PBC 相关的建议相同，骨密度评估（DEXA）可以有效指导 AIH 患者的诊断，若条件允许，几乎所有患者都应在出现 AIH 病症时进行骨密度评估，并根据结果与整体的骨质疏松症风险每隔 1-5 年进行复查，尽管目前仍无具体的数据可以支持这种理论。目前已有流行病学数据证明，使用钙和维生素 D 补充剂可以降低或逆转自然骨质流失率，但目前仍无试验数据支持或反驳这种方法是否适用于 AIH 患者，一般情况下，激素替代疗法对绝经后女性患者来说是有效的。目前也有试验数据证明出现骨质疏松时，应使用二膦酸盐（特别是胺丁羟膦酸盐）进行治疗[270,271]。

41. 在开始类固醇治疗时，建议进行骨密度测试。建议所有接受类固醇治疗的患者补充维生素 D 及足够的钙(II-2)

治疗患者的困难 接受常规治疗后，大部分但非所有患者反应良好。对治疗有反应的患者可能会出现与治疗相关的副作用。依据所应用的病情缓解标准（出现全面反应，转氨酶活动恢复正常，免疫球蛋白浓度恢复正常，组织学或单纯生物化学检查结果恢复正常），标准治疗方法对至少 10-15% 患者效用不佳，出现不遵医嘱、部分不遵医嘱或真实无应答。进而，某些患者可能在肝酶尚未完全恢复正常的情况下出现具有 PSC 或 PBC 特征的变异症状。最终，共同发病限制了治疗方法的选择，并使管理策略改变。

生物化学反应是检验免疫抑制标准的法则，经常被作为补充的诊断标准。若结果显示对治疗方法无反应，则应重新审视诊断，并确认患者是否已经遵从医嘱。对 AIH 患者而言，“无应答”并未得到清晰定义。接受治疗超过 2 周转氨酶下降仍不超过 25%，应被视为“无应答”。很多疾病与 AIH 很相似，包括肝豆状核变性、NASH、DILI 及 PSC 或 PBC 的非典型形态（变异症状）。这些情况可能无法在诊断时候被诊出，若对治疗明显无反应，则应考虑这些情况出现的可能。而且，AIH 在病情发展过程中可能经历转变，逐步出现胆汁淤积综合征，原来的治疗方法就变得不适用了（第二次治疗无反应）。最后，AIH 在病情发展过程中还可能与其他病情重叠，譬如病毒性感染、药物毒性或脂肪肝。

无应答

无应答可以考虑分成不同级别，零效应（治疗失败）且立即出现或没有立即出现严重后果，以及不完全（部分）应答。出现不完全应答时，需要根据患者个人情况调整其治疗方法。出现次优应答的患者，除了要重新确认诊断和确认患者是否已遵从医嘱，还应提高泼尼松龙和 硫唑嘌呤的剂量或者选用其他药物进行治疗。

治疗失败

A) 立即出现严重后果

一个特别具有挑战性的情况是出现严重的急性症状。的确，出现（亚）暴发性疾病的患者更容易出现治疗失败的情况。不幸的是，目前已经公开的数据当中，很少是关于急性重型 AIH 患者的，而且这些数据大部分都是没有探究其真实性的病例，病例队列研究的数目不多，选择标准也各异[42,206,272,273]。所以，目前仍不清楚是否应先给予那些急需 LT 的患者尝试使用糖皮质激素，或者是两者同时进行；也

不清楚患者在接受糖皮质激素治疗之后应该如何定义 药物治疗的失败以及药物治疗失败的时间点[274]。而且，预后情况不乐观，整体死亡率在 19% 至 45% 之间，LT 率在 9% 至 81% 之间。目前最大的研究是在英国进行的，对象为 32 名急性重型 AIH 患者，他们没有在组织学检验中发现肝硬化但不规律时间地出现 INR 为 P1.5 的急性病症[272]。23 名患者接受糖皮质激素治疗（640mg/天），其中 10 名患者（48%）需要进行 LT；而没有接受治疗的患者则全部需要进行 LT（ $p = 0.01$ ）。这些没有接受治疗的患者 MELD 分数更高，脓毒症发作的几率有轻微降低，但在两组患者之间的脓毒症或死亡率没有发现明显区别。在接受治疗的患者当中，对治疗有应答的患者与治疗失败的患者所得的 MELD 分数并无区别，而且 2 名已经出现肝性脑病的患者通过糖皮质激素治疗后已无需进行 LT。一共出现 6 例死亡（19%），全部发生在肝移植之后。概括而言，现有的数据表明（证据不多），所有患者应尽早尝试糖皮质激素治疗，且用药剂量要足够高（ $P1mg/kg$ ），最好是通过静脉注射的方式[275]，但与此同时，必须谨记肝功能衰竭导致感染的风险，并确认是否需要使用预防性抗生素和抗真菌药物[206]。LT 可以被作为一个替代的治疗方案，但是暂时无法知晓在什么时候进行 LT 效果最好。鉴于不能确认通用的治疗无效临界值，若患者出现 AIH 黄疸后 7 天内仍无法改善血清球蛋白、MELD-Na 或 UKELD 的话，则预示着其将会出现严重的不良预后，应尽早考虑替代的治疗方案，包括进行 LT[204]。

B) 没有立即出现严重后果

其他患者在接受数周的标准治疗之后，可能会出现治疗失败，临床及实验室特征没有或只有最低程度的改善，但同时并不出现肝功能衰竭。通常在初始诊断被证实并且已确认患者遵从医嘱的情况下，很少出现这种状况（可能低于 5%）。若患者违反医嘱，且怀疑硫唑嘌呤代谢出现改变，可以检查活性 TGN 代谢物，尽管适用于 AIH 的参考值范围仍未完全得以确认。通常情况下，建议值为每 8×10^8 红细胞 235–450 pmol，与节段性肠炎类似[276,277]。最近的研究表明，TGN 浓度 > 每 8×10^8 红细胞 220 pmol 与 AIH 病情缓解之间存在关联[278]。根据目前有限的的数据[207]，对于这些无应答或应答非常缓慢的患者，通常建议根据 AASLD 和 BSG 的指南，在耐受的前提下提高

泼尼松（龙）用量至 60mg/天（至少用药 1 个月）以及提高硫唑嘌呤用量或病情继续发展的风险[207]。对于真实无应答的患者，应考虑应用替代的免疫抑制方法（见下文），并尽早咨询专家建议。

不完全应答

不完全应答是指临床、生物化学及组织学参数出现一些改善，但又不能达到全面恢复。这种情况包括患者在常规肝功能测试当中出现肝酶不正常或肝组织活检出现界面性肝炎。在再次出现患者不遵医嘱的情况下，何种治疗方案才是最优方案目前仍不得而知。在一些接受以布地奈德为基础的进行治疗的患者当中，布地奈德（9mg/天）不足以诱导和/或维持病情缓解，此时应考虑用泼尼松（龙）（初始时>20mg/天）进行治疗[279]。对于其他接受以泼尼松（龙）为基础的进行治疗的患者，通常不建议长期提高泼尼松（龙）至 10mg/天，以防范副作用的产生[40]。更恰当的方法是提高硫唑嘌呤的剂量至 2mg/kg/天（这个剂量可以预防疾病复发同时不会导致胆汁淤积）[222]，并与 5-10mg/天泼尼松（龙）同用。还有一种替代的方法是使用其他免疫抑制药物（见下文）[40]。无论使用何种治疗方法，都建议在 18-24 个月后进行肝组织活检复查。某些患者无法达到理想的状态，即生物化学和组织学水平无法完全缓解。对于这些患者，治疗的目标是生物化学活性尽可能降低，副作用尽可能少。鉴于目前未能清晰地确认转氨酶的临界值，一般认为治疗应不断调节以保持血清转氨酶水平在 ULN 的三倍之内，这样就可以降低出现侵袭性界面性肝炎和病情不断加重的可能性[212,280]。对于这些难以管理的病例来说，针对疾病活动度（HAI <5/18）下降的病例进行组织学检查，可以获得可靠的信息，从而指导后续治疗。

应答不佳时选用其他药物治疗

目前二线的免疫抑制剂包括 MMF 和 CNI（环孢素或他克莫司）。许多免疫抑制剂都曾被使用，也曾获得不同的成功，但没有任何一种经过随机对照试验证实。这些免疫抑制剂在 AIH 中的使用很大程度上是在 LT 的经验当中总结出来的。其主要的优点是可以有效并快速地产生免疫抑制作用，但是它们也呈现出其自身的副作用。CNI 的副作用包括高血压、肾功能不全、糖尿病、高脂血症及神经系统紊乱；MMF 的副作用包括腹泻、白细胞减少及致畸性；这两种免疫抑制剂长期使用还会导致罹患恶性肿瘤风险增高[281]。然而不幸的是，证明

这些免疫抑制剂在 AIH 中的效果的现有证据主要来源于小型的回顾性的病例队列研究，采用不同的方法对这些病例的治疗结果进行测量，疗法的剂量与指引（无应答或不耐受）也不尽相同，会导致其解读出现偏颇。

MMF

MMF 是一种肌苷酸抑制剂，同时可以抑制 T 和 B 细胞增殖[45]。有一项对 59 名初次接受治疗的 AIH 患者进行的前瞻性但非对照的研究，期间患者接受了 MMF（1.5-2g/天）联合泼尼松龙这一一线疗法的治疗。这项研究检验了 MMF 在治疗当中的角色，并发现 88% 的患者对治疗产生应答（转氨酶和 c-球蛋白恢复正常），37% 患者可以不采用泼尼松龙而达到病情缓解，且只有 2 名患者因为严重的副作用而停止使用 MMF[45]。但即使这些结果能让人看到希望，在推荐 MMF 作为替代的一线疗法之前，应先获取进一步的数据支持，其中包括组织学检查结果。一些病例队列显示接受 MMF 治疗的患者会出现硫唑嘌呤不耐受或对此药物应答不充分的情况。大部分研究使用的剂量为 2g/天，分多次使用。尽管普遍患者对 MMF 耐受，某一些队列病例当中，有高达三分之一的患者因副作用而停用 MMF[282]。对硫唑嘌呤不耐受的患者，MMF 似乎是一种有效的替代物，应答率在 43%（12/28）至 88%（8/9）之间[283,284]。对于那些 AIH 病情难愈的成人患者，有效性似乎更低，仅有 0%（0/12）至 25%（2/8）的患者在生物化学角度上达到病情缓解，但大部分患者的生物化学指标得到改善，所需的类固醇也得以降低[253]。但应谨记，MMF 在孕期应禁用。对于潜在的处在生育年龄的患者而言，使用其他药物会显得更恰当。

CNI

对于那些 AIH 病情难愈的患者，CNI 已经在多项病例队列研究当中被证实是有效的。然而，一旦开始使用 CNI，以后就几乎没有停止使用的可能。

a) 环孢菌素

AIH 儿童患者一般在重症时使用环孢菌素作为主要疗法，以预防类固醇导致的副作用。各病例队列都一致显示其有效性较高，生物化学反应介于 84% 与 100% 之间[255,256,285]。对 AIH 治疗无反应的患者使用环孢菌素的依据不多，但在一些小型的病例队列（最多 6 名患者）当中使用剂量 2-3mg/kg/天同样出现较高的生物化学反应率（P80%）

[286,287]。但是，这些研究参与的患者太少，而且并没有提供长期的报告。

b) 他克莫司

他克莫司的使用情况也类似。在小型的病例队列（最多 13 名患者）或剂量为 1-6mg/天的病例当中，他克莫司主要用于抢救治疗[288,289]。在最大的针对 AIH 病情难愈或对其他免疫抑制药物不耐受的患者的单中心研究当中，12/13 名患者通过他克莫司治疗（平均低谷水平 6ng/ml）后肝测试结果恢复正常[290]。而且，最近另外一家中心的研究也显示，他克莫司令 7/9 名有病史记录的无反应重症 AIH 患者的肝测试结果恢复正常[204]。结合而言，这些数据表明他克莫司对无反应的 AIH 患者的治疗效果可靠，而且很可能是一种安全的药物，虽然这些研究数据只来源于跟踪复查时间较短的病例队列。

其他免疫调节疗法

其他免疫抑制剂的效果未被证实，这些免疫抑制剂包括环磷酰胺（1-1.5mg/kg/天）[291]，氨甲喋呤（7.5mg/周）[292]，利妥昔单抗（每隔两周 1000mg）[293]及英夫利昔单抗（第 0 天、第 2 周、第 6 周及根据实验室及临床过程决定在随后的每 4-8 周 5mg/kg）[294]。抗肿瘤坏死因子（TNF）抗体也可以诱导自身免疫性肝病如 AIH[295,296]。西罗莫司的使用与功效最初是在 AIH 患者移植后的报告当中体现的[297]，最近以在非移植的背景病情难愈的 AIH 患者为对象的研究中指出，接受西罗莫司（中等水平 12.5ng/ml）治疗后，4/5 名患者的 ALT 水平持续下降>50%，其中 2 名恢复到正常水平[298]。西罗莫司的主要副作用包括高脂血症、蛋白尿及水肿，但是其相对较高的安全性令其成为一个令人关注的选择。由于样本范畴太小，暂时无法得出强有力的建议。应切记，更强的免疫抑制与严重的感染并发症之间存在联系，尤其是对肝硬化患者而言[294]。

治疗方法的选择应该以当地专家意见、AIH 的严重程度及患者的实际情况为基础。目前现有的数据不足以确定每个患者使用何种二线药物更为适合。因此，在使用这些试验性二线治疗方案时均应咨询专家意见。总体而言，开始使用非标准疗法进行治疗时，应先保持现有的免疫抑制药物剂量不变（预期将硫唑嘌呤转换成 MMF），在出现反应后再逐步减少。

42. 对于需要接受长期高剂量（>20 mg/天）类固醇疗法治疗的患者，应该对常规的治疗进行优化（高剂量泼尼松（龙）与 2 mg/kg/天的硫唑嘌呤结合）。另外一种方法是，开始尝试 CNI（环孢素或他克莫司）、英夫利昔单抗治疗、甲氨蝶呤或环磷酰胺。二线疗法的功效暂未经临床试验证实，因此，在使用这些药物之前必须咨询专业的医疗中心(II-3)

43. 对以布地奈德为基础的治疗反应不全面的患者，应考虑用泼尼松（龙）（初始剂量>20mg/天）替代布地奈德(III)

44. 对以硫唑嘌呤-泼尼松（龙）为基础的治疗反应不全面的患者，可以尝试提高硫唑嘌呤的剂量至 2mg/kg/天，再结合 5-10mg/天的泼尼松（龙），再在后续的 12-18 个月后进行肝组织活检复查(II-3)

45. 对于不能出现全面反应的患者，治疗的目标是将生物化学活动性降至最低并伴有最少的副作用。可能需要对治疗效果和/疾病发展进程进行组织学控制(II-3)

患者不遵医嘱

在任何慢性疾病的长期定期复查过程中，患者是否能紧从医嘱始终都是个难以确定的问题，特别是对于那些正步入青春期的儿童患者而言[299]。处于青春期的患者通常都不遵从医嘱，不按疗法执行或不定期到诊所复查。类固醇导致的面容改变也会令遵从医嘱情况恶化。同时，患者可能会否认患病的事实，希望自己做一个可以自立的“正常”人。因此，不遵医嘱是这个人群病情复发的一个主要原因[300]。需要对免疫抑制药物进行常规监测。不遵医嘱的管理很困难，主要依靠非评判性的方法。要解决这个问题，需要提高教育水平、改善社会运作和行为方法，从而鼓励自我激励。最后能由一支活跃的多学科小组介入，小组成员包括心理学家、青少年工作者、专职护士等，他们可以在这个困难时期为青少年提供教育与支持，帮助他们过渡到成人阶段。这段时间，儿童和成人肝病学家都应参与[301,302]。

46. 对青少年和年轻人来说，让他们保持遵从医嘱是非常重要的(II-2) 过渡到成人阶段期间的管理最好由专门的由多个学科人员组成的过渡服务队伍提供(II-3)

药物不耐受与副作用

药物毒性的出现会迫使药物剂量降低或相关药物的过早停用。在 AIH 治疗当中，泼尼松或泼尼松龙具有很多负面效应（2 年后高达 80%），包括容貌改变（体重增加、面圆与多毛症）、糖尿病、情绪不稳定或精神病、高血压和骨质疏松症。严重的副作用主要出现在连续超过 18 个月接受剂量>20mg/天的情况下。严重的副作用导致 15% 的患者停止治疗。接受使用硫唑嘌呤的混合疗法，会出现较少的糖皮质激素相关副作用[179]。Manns 等人进行的大型随机研究（207 名非肝硬化患者）对泼尼松和布地奈德（9mg/天）的应用进行了对比，两组在 6 个月内的最大区别为布地奈德组对比类固醇组副作用的降低（分别为 51.5% vs. 26.0%）[193]。在 6 个月的试验结束后，泼尼松组转用布地奈德（6mg/天），6 个月时间内发生类固醇副作用的几率减少 40%。结果显示，若对泼尼松（龙）有反应的患者出现类固醇副作用，可以考虑转用布地奈德（6mg/天）。另外一种方法是，使用更高剂量的硫唑嘌呤（2mg/kg）。若硫唑嘌呤剂量受到药物毒性或副作用的限制，也可以尝试将硫唑嘌呤转换成 MMF（2g/天），随后降低泼尼松（龙）剂量[283,284]。

高达 25% 的 AIH 患者会出现硫唑嘌呤副作用，10% 的病例需要停用这种药物。肝硬化患者更容易出现副作用。约 5% 的患者会出现严重的早期反应，如在数天或数周内出现节痛、发热、皮疹或胰腺炎，这就需要马上停药。副作用通常在停药后数天内消退。如上文所述，对硫唑嘌呤不耐受的患者，可考虑 MMF（2g/天）替代。即使出现硫唑嘌呤不耐受，也可以试用 6-MP，因为某些患者可能会对这种活性代谢物耐受[303]。其他方法包括对病情轻微、几乎没有类固醇风险因素（包括骨密度良好）的患者使用类固醇单一疗法或其他在无反应时使用的药物。长期使用布地奈德单一疗法的效果与耐受性目前仍未被确定。

47. 没有肝硬化的患者可以使用布地奈德加上硫唑嘌呤作为诱导疗法，有共同发病情况的患者若接受泼尼松（龙）治疗导致病情恶化的，也可以考虑这种方法（II-2）
AIH 患者长期使用布地奈德的安全性和效果目前仍缺乏数据支撑（I）

48. 对泼尼松（龙）反应的患者若伴有严重的类固醇副作用病症且无法通过剂量充足的硫唑嘌呤疗法获得病情缓解，则可以考虑停用泼尼松（龙），转用布地奈德（II-3）

49. 对硫唑嘌呤不耐受的患者，可以选择二线药物霉酚酸酯（II-2）
其他患者使用 MMF 的功效和耐受性与使用硫唑嘌呤的区别暂时仍未被确认（II-2）
对硫唑嘌呤不耐受的患者可以试用 6-MP 或 6-TG 作为一种替代方法（III）

AIH 变异综合征

变异综合征的低患病率与通用定义的缺乏令对此开展随机对照试验变得难以操作。

同时具有 PBC 和 AIH 病症的患者

同时具有 PBC 和 AIH 病症的患者似乎病情会比常规 PBC 患者更严重，其发病时出现泛肝纤维化的几率会更高（一些报告还显示患者年龄更年轻），大部分病例队列（但不是全部）证明在 UDCA 的生物化学反应、纤维化的发展及与肝脏相关的死亡率等方面，呈现出的结果更差[58,170,304,305]。尽管缺乏对照试验，EASL 基于小型病例队列所得结果的指南，建议在诊断出“变异综合征”或接受 UDCA 治疗三个月后仍无充分生物化学反应时添加类固醇（泼尼松（龙）或布地奈德）作为治疗[58,60,304,306]。最近，在一项大型多中心的研究（88 名患者）当中：作为一线疗法，30 名患者接受了单纯的 UDCA 治疗，58 名接受了 UDCA 和免疫抑制混合治疗（泼尼松±硫唑嘌呤）。对于中等界面性肝炎患者，在生物化学反应方面，单纯 UDCA 和混合疗法的功效相似（80%）。而对于重型肝炎患者，单纯 UDCA 疗法的效果就低很多（分别为 14 vs. 71%）。泛肝纤维化的出现与对混合疗法无反应有关联，但与单纯 UDCA 疗法没有关联。二线免疫抑制剂（环孢素、他克莫司和 MMF）可以让半数对初始免疫抑制无反应的患者的生物化学特征恢复正常[307]。这些发现表明，伴有重型界面性肝炎的 PBC 患者应使用 UDCA 和免疫抑制混合治疗作为一线疗法。有意思的是，这些发现显示，有反应的患者与经典的 AIH 患者相比，其免疫抑制的剂量长远来看将会更低，停止用药的几率也更高[304,307]。对于接受 UDCA 治疗由 PBC 发展成 AIH（“逐渐发展成变异综合征”）的患者，必须强制接受免疫抑制治疗[308]。

52. 所有 AIH 患者均应接种甲型和乙型肝炎疫苗，以及每年都接种流感疫苗（III）

同时具有 PSC 和 AIH 病症的患者

在现有的报告当中，同时具有 PSC 和 AIH 病症的患者在接受治疗（通常是使用泼尼松龙和 硫唑嘌呤，加或不加 UDCA）后出现的结果各异[51]。但因为患者数目很少，研究又通常是回顾性的，并且所使用的治疗方案各不相同，所以目前仍难以定下确定的结论。接受免疫抑制的 AISC 儿童患者，其肝组织活检可能会出现炎症改善，但胆管造影结果可能加重。此种情况下，不进行肝移植的 10 年存活率（65%）比 AIH 患者低（100%）[52]。UDCA 和免疫抑制混合疗法可以改善肝脏生物化学水平，所以本指南建议使用这种方法[60]。在接受相似方法治疗（UDCA、泼尼松龙、硫唑嘌呤）的病例队列当中，对 7 名患者平均进行了 8 年的定期复查，结果显示转氨酶明显下降，但碱性磷酸酶并未出现明显下降。然而，更为有趣的是，梅奥医学中心风险评分并无改变，患者不进行肝移植的存活率（100%）比 34 名接受相同定期复查和接受 UDCA 治疗的经典 PSC 患者的存活率（43%）高很多[309]。但是，大部分患者在长期水平（>10 年）表现出了肝硬化恶化的症状[64]。另外一项研究指出，相近比例的 AIH-PSC“变异综合征”（主要为年轻成人）和 AIH 患者在接受治疗（尽管每名患者接受的硫唑嘌呤、泼尼松和 UDCA 混合疗法不尽相同）后 1 年内出现生物化学反应。但 AIH-PSC“变异综合征”患者的长期预后比不比 PSC 特征的 AIH 患者更差[310]。综合而言，所有这些数据都说明，同时具有 PSC 和 AIH 病症的患者应在接受免疫抑制疗法的同时使用 UDCA，尽管这个方面仍缺乏充分的研究[65]。

50. 具有 PBC 病症的 AIH（AIH-PBC 变异综合征）患者，建议接受 UDCA 和免疫抑制混合治疗（III）。
具有 PBC 病症的 AIH（AIH-PBC 变异综合征）患者，应考虑在免疫抑制治疗的基础上加入 UDCA（III）
AIH 病症占主导地位的患者，可以选用替代方法，即开始只使用免疫抑制，若反应不足，则增加使用 UDCA（III）

在 LT 之后出现的 AIH

复发及“新发”AIH 可能会在移植数年后出现，必须注意与急性排斥反应、慢性排斥反应、病毒感染及药物毒性相区分。由于缺乏一个特定的标志物，通常不容易作出诊断。约有 20-25%病例出现 AIH 复发[311,312]，这种情况通常依靠的手段是提高糖皮质激素剂量或重新开

始糖皮质激素的使用并搭配或不搭配硫唑嘌呤或 MMF[311,313]。对于没有反应的患者，停用硫唑嘌呤/MMF 转用西罗莫司可能会有效[297]。目前仍未有系统的评价来判断是否应让因 AIH 进行肝移植的使用患者接受硫唑嘌呤治疗以防复发，但这种做法看似更为谨慎。

并非因自身免疫疾病而接受 LT 的患者（尤其是儿童患者）当中，2-7%出现“新发”AIH[91,312]。管理的方法和 AIH 复发管理类似[297,314]。若病情朝移植丧失功能的方向发展，这些 AIH 复发或“新发”的患者应考虑接受再次移植。如果患者能接受迅速的治疗管理，这种情况极少会发生[91]。

51. 肝移植后，AIH（复发或新发）患者应跟随标准的 AIH 管理原则进行管理（II-3）

与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)共同发病时的 AIH 治疗

NAFLD 是由非常普遍的代谢综合征引起的干病变，这些代谢综合征常导致肥胖和胰岛素抵抗，进而增加罹患其他肝病的风险，特别是慢性 HCV 感染[315,316]。由于 AIH 和 NAFLD 都会导致转氨酶的持续升高以及自身抗体的出现，所以必须对治疗有明确的把握。肝组织活检对此很有帮助，因此通常都要进行。对于 AIH 患者，代谢综合征的患病率以及代谢综合征对治疗结果的影响暂时仍未知。但假设 AIH 患者出现脂肪性肝炎，那么可以合理推测这会提高病情恶化的风险。代谢综合征的病症包括糖尿病、高血压及肥胖，若进行糖皮质激素治疗，这些病症会更加严重，因此，应考虑是否与 NAFLD 相关，并根据现有的建议（在适当情况下调解生活方式和采取药理学措施）进行治疗。对于这些患者人群，应尽力降低糖皮质激素（混合疗法）的剂量。

慢性病毒性肝炎

尽管在对 AIH 进行诊断前应先排除乙型和丙型肝炎，但是有些 HBV 或 HCV 感染患者会同时或在干扰素治疗时呈现出 AIH 病症，也有 AIH 患者会患上病毒性肝炎。先前没有接种疫苗及暴露于病毒危险下的所有 AIH 患者应接种 HAV 和 HBV 病毒疫苗。对于在诊断时重复出现乙型或丙型病毒性肝炎病症和 AIH 病症的患者，应先使用抗病毒（HBV 或 HCV）无干

扰素治疗方案,在病毒清除或抑制后再重新评估采用免疫抑制疗法的必要性。有报告指出,在 AIH 的治疗过程中,乙型肝炎会重新恢复活性,此时建议全部接受免疫抑制药物治疗的患者进行基线 HBV 血清学检查。根据 EASL 的建议[317],HBsAg 阳性的患者应检查 HBV DNA 水平,并在免疫抑制疗法的过程中以及停止治疗后 12 个月内接受预防性核苷/核苷酸类似物治疗(不管 HBV DNA 水平是否正常)。对于预期要接受长期免疫抑制的患者以及所有 AIH 患者,建议使用恩替卡韦和替诺福韦酯。

HIV 感染

接受高活性抗逆转录病毒治疗的 HIV 患者有可能出现新发 AIH[318],作为其免疫重建的产物。在这种背景下,肝组织活检结果在 AIH 的诊断过程中作用重大,胜过其他很多肝功能异常原因检测[319]。AIH 的标准免疫抑制疗法功效很不错,但是有时却与一些危及生活的感染相关。因此,对感染了 HIV 的患者进行 AIH 治疗应针对患者的具体情况,认真衡量潜在的风险与可能带来的好处[320]。

管理事项、生活质量及护理
保健护理

AIH 是一种罕见的疾病,患者需要由熟悉 AIH 的专业医护人员根据不断完善的操作指南提供保健护理。目前,AIH 的保健护理仍未得到合理组织与安排,导致保健护理的分布不均衡[321]。为解决这个问题,德国罕见疾病计划根据欧盟的指南,号召建立一个多层保健系统,这个系统根据专业程度将临床护理中心分成三个层次[322]。根据这个系统,患者可以转介至专家或转介至专业的护理中心。诊断存在不确定因素、预后评估、探索最佳的疾病管理策略和管理(肝)相关并发症等相关事项,均鼓励患者转介至专业医生或机构进行咨询。根据临床事项的复杂程度,患者可以在系统内向上或向下选择护理中心。这些护理仍由当地、区域范围内或全国范围内的保健服务中心提供,但服务提供的效率会得到改善。经过统一协调的护理过程将减少检测的重复进行,方便确定符合临床需要的新型诊疗干预的目标,以及方便明确预期结果,这些都可能会提高患者的治疗效果。患者获得专业护理还能为实验室试验确

定更好的质量参考标准,特别是免疫血清学检测。目前,已经有证据证明,这样的护理安排在罕见疾病患者护理方面可以带来整体利益以及显著的成本节约效应[323]。为患者提供可行的整合支持

患者与医生的初次接触诊断非常重要。如果医生在初次接诊的过程中能了解病人的心理需求,并表达安慰与支持,则可以减轻患者的焦虑和痛苦[324]。然而,目前并没有研究可以确定应如何向新就诊患者解释 AIH 以及患者将对诊断作出什么反应。目前的数据显示,每个护理专家的专业知识也不尽相同,这样可能导致误解的产生。目前,已有为肝病患者提供的患者教育课程与工具,但几乎没有研究确认其可行性、有效性及与 AIH 的相关性。AIH 患者开始时需要针对这种疾病的简单具体信息以及具有操作性的指引,譬如对工作产生的潜在影响、保险、生活方式、家庭计划等。这些帮助可以令他们充分参与决策。应为患者提供当地或全国性支持团体的联系方式及接触途径。为 AIH 患者提供的咨询应根据患者的具体情况确定,确保符合患者的受教育水平、文化背景、语言背景,并保持正面的态度。

患者汇报的治疗效果

目前已经开发了一些手段,如患者报告治疗结果方案(PROM),主要用作临床测试的终点。PROM 可以让医生了解到患者对这种疾病及其治疗的影响的看法,可以帮助医生判断哪种治疗策略符合患者的 HRQoL 利益。针对 AIH 进行的临床试验使用了生物化学反应标志物,结果表明生物化学病症改善并不能马上转化成更高的 HRQoL 水平。因此,PROM 的开发可以帮助医生跟踪 AIH 患者的需求。然而,目前并没有针对这种疾病的问卷,也没有针对 AIH 开发的有效 PROM。

质量控制

护理自身免疫性肝炎患者的专业中心应通过各种质量控制措施评估临床服务的质量。这些质量控制措施应包括存活率统计、危机事件报告系统,以及同行与患者的参与。得出的关键结果应予以公布,并进行和支持临床研究项目。除了转至医生的咨询服务之外,还应该提供医生培训和再教育,以及患者教育措施。

生活质量

AIH 是一种慢性肝病，有可能出现突发及复发，将为患者的生存和保健系统带来沉重的治疗和经济负担。AIH 患者的身体和精神负担影响很大，但其特征仍未完全被辨认出来[325]。一项对荷兰肝病组织成员进行的调查，用 3 种手段调查了患者的 HRQoL。这 3 种手段分别是针对这种疾病的肝病病症指数 1.0 的扩展版（LDSI 2.0）、荷兰短表 36 和 MFI-20。AIH 患者（n = 142）在所有 SF-36 量表当中得分都更低，低得分在衡量因身体问题或整体健康问题而导致的角色限制的量表显得尤其突出。MIF-20 问卷结果显示，AIH 患者更容易疲劳[326]。另一项横向研究显示，24 名 AIH 儿童患者或 PSC/AIH 重叠患者在 PedsQL 4.0 调查当中呈现出严重的 HRQoL 下降，这与肝病相关症状经常出现有关。尤其是腹痛、疲劳和情绪症状，这些都为 HRQoL 结果带来负面影响[327]。目前最权威的研究是使用了包含 12 个项目的短表健康调查（SF-12）对 103 名 AIH 患者进行 HRQoL 评估。其中约 77% 患者的生物化学病情已经得到缓解。身体成分评分与普通人群并无大异，但精神成分评分却明显降低。作者发现，AIH 患者出现严重抑郁与焦虑症状的几率非常高，这主要是与患者对 AIH 的遗传性、状态与发展轨迹的担忧（经常是没有依据的）有关。尽管事实上大部分 AIH 患者的临床表现很稳定，但很大比例的患者仍会表现出主要的抑郁症状。作者发现了泼尼松龙的使用与抑郁之间的联系，因此，建议将开发不含类固醇的治疗药物作为 AIH 治疗的四大目标之一。

表 8. 研究议题

流行病学与发病机制：
- AIH 在不同人群当中的普遍程度如何？ - 这种疾病是否会在不同人群当中发生？ - 风险因素及相关疾病包括哪些？ - 是什么会触发这种疾病的表征？ - 是什么会触发这种疾病突发？ - 与疾病的自发性改善/缓解相关的因素是什么？ - 是什么会触发自身抗原的产生？ - 什么是潜在的免疫调节紊乱？
诊断：
- 自身抗体测试的完善与标准化 - 不同年龄群、种族群与两性之间的自身抗体谱的敏感性与特异性的定义 - 在可能的情况下，开发一个全效免疫测定方法 - 评估各种不同病症的组织学检测标准（肝细胞呈玫瑰花环排列、界面性肝炎等）

- 急性及暴发性 AIH 的（临床、实验室和组织学）标准
- 纤维化和肝硬化无创测试的价值
- 变异（PBC 与 AIH，以及 PSC 和 AIH）病症的标准

治疗与监测：

- 针对不同患者人群（根据年龄、共同发病、炎症严重程度、纤维化分期、病症及副作用划分）的最好的诱导医疗方案的定义
- 在诱导治疗当中短期（<4 周）使用类固醇是否可行？
- 不用类固醇能否诱导病情缓解？
- 病情轻微的患者不接受治疗的预后——是否所有患者都需要接受治疗？
- 急性和暴发性疾病的最好治疗方案——类固醇剂量？iv.？
- 暴发性疾病是否可以采用其他免疫抑制剂（英夫利昔单抗）？是否应使用抗生素作为预防？紧急肝移植的最佳时机？
- 替代性维持药物的对比——硫唑嘌呤仍是最好的药物吗？
- 硫唑嘌呤不耐受的情况下，哪种是最好的二线药物？
- 对治疗反应不足的患者而言，哪种是最好的二线药物？
- 6-TGN 血水平在维持治疗当中的角色
- “无反应患者”%、反应缓慢患者%、反应的速度，以及什么是无反应？
- 接受布地奈德治疗的患者的减药安排
- 变异综合征（PBC 与 AIH，以及 PSC 和 AIH）患者的管理方法——免疫抑制的标准、用药剂量、反应标准
- 良好及不良治疗反应的临床及血清学标准
- 无创治疗监测
- 停药后的复发预测指标与自发病情缓解的预测指标（逐步）停药最好的方法
- 肝组织活检定期复查的必要
- LTX 后的管理方法
- 治疗副作用的诊断与管理
- 改善社会心理学结果
- AIH 患者的妊娠
- 孕期与产后护理管理
- HCC 筛选：谁？多久筛选一次？如何筛选？

护理：

- 患者是否遵从医嘱：不遵从医嘱的预防与处理
- 质量控制措施
- 提供护理的方法的成本效益
- 专业护理的角色——专业中心是否可以改善患者生活质量与延长存活期？
- 患者教育
- 医生教育
- 过渡期（儿童——青少年——成人）管理
- AIH 老年患者
- 严重共同发病的护理

患者的角度:

- 患者对 AIH 管理有什么目标?
- 饮食建议的角色
- 允许喝酒吗? 允许喝多少?
- 运动会带来帮助吗?
- 压力会带来影响吗?
- 替代药物会带来帮助吗? 草药会对身体造成伤害吗?
- 如何跟家人和朋友就这种疾病进行交流?
- 治疗疲劳的角色

53. 由于 AIH 的异质性和复杂性, 患者需要接受专业的治疗服务。患者应获得接受专业护理的渠道, 以提高治疗效果、生存率和生活质量。这些渠道包括专业中心或受管理的临床网络 (II-3)

54. 人们对 AIH 患者生活质量降低的认识越来越高。因此 AIH 的管理应同时考虑患者的精神需求 (II-2)

研究议题

AIH 的诊疗在过去 50 年得到迅速发展, 大部分患者可以得到成功的治疗, 预计寿命与正常人一样或接近于正常人, 生活质量也不错。但仍有不少患者出现很高的发病率与死亡率, 主要原因如下:

- 延误诊断或误诊
- 药物不耐受
- 药物性副作用
- 治疗反应不佳
- 管理与护理不善
- 患者不遵从医嘱

本 CPG 所进行的讨论揭示了许多开放的或未得到合理答案的问题, 因此可以作为临床研究议题的基础。表 8 列举了将来研究应探讨的要点和问题。AIH 临床研究的一个关键问题是这种疾病的罕见性。因此, 建立主要的有专业能力的治疗中心, 以及协调这些中心的合作, 是提高 AIH 临床研究水平的一个关键因素。同时, 护理的方法、不同的治疗方法、成本效益问题如精神损害和精神支持因素等, 显然都需要我们日后的关注。研究议程还应包括受影响患者, 需要解决那些与受影响人群相关的问题。

除了临床研究之外, 聚焦于 AIH 发病原因及旨在弄清其病理生理学的基础研究将会成为改良 AIH 治疗方法的关键。目前, 大部分患者需要终生治疗, 每日服药, 造成他们当中许多人出现身体或精神损伤, 影响了生活质量。患者希望获得

痊愈而不是抑制疾病活性。但对于大部分患者 (如果不是全部的话), 我们目前仍无法提供一个让他们痊愈的方法。为了获得让疾病痊愈的疗法, 我们必须与基础科学家紧密合作, 跟踪免疫学及相关学科的发展。

利益冲突

Ansgar W. Lohse、Frank Lammert、Harald Hofer、Marco Lenzi、Joost Drenth、及 George Dalekos 于此声明, 他们没有任何涉及本文的筹资或利益冲突事项可予披露。Michael Heneghan 已经为 Falk 完成由其资助的的讲座, 而 Olivier Chazouillères 自 Astellas 公司 获得参加 2013 年 AASLD 会议的差旅补助。

参考文献

- [1] Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. JAMA 1999;281:1900–1905.
- [2] Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54–66.
- [3] Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2011;55: 171–182.
- [4] Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:887–913
- [5] Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. J Hepatol 2015;62:S1–S186.
- [6] Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol 1998;33:99–9103.
- [7] Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2003;18:1118–1128.

- [8] Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43: 1232–1240.
- [9] Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1681–1686.
- [10] Delgado J-S, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013;14:611–618.
- [11] van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1245–1254.
- [12] Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402–2407.
- [13] Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014;60:612–617.
- [14] Minuk GY, Liu S, Kaita K, Wong S, Renner E, Rempel J, et al. Autoimmune hepatitis in a North American Aboriginal/First Nations population. *Can J Gastroenterol* 2008;22:829–834.
- [15] Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007;46:1828–1835.
- [16] Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, Bruno CJ. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3390–3394.
- [17] Munoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E, Avalos V, et al. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. *Autoimmunity* 2011;44:543–548.
- [18] Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:155–161.
- [19] Levy C, Naik J, Giordano C, Mandalia A, O'Brien C, Bhamidimarri KR, et al. Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxy- cholic acid than non-Hispanics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12: 1398–1405.
- [20] Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, Harrison PM, Portmann BC, McFarlane IG. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European Caucasoid ethnic origin. *Gut* 2002;50:713–717.
- [21] Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geo- graphical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:365–385.
- [22] Leber Waldenström J. Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Deutsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1950;15:113–119.
- [23] Kunkel HG, Ahrens Jr EH, Eigenmenger WJ, Bougiovanni AM, Slater RJ. Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. *J Clin Invest* 1951;30:654, [abstract].
- [24] Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956;271: 1323–1326.
- [25] Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124:767–780.
- [26] Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group.

- Hepatology 1993;18:998–1005.
- [27] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929–938.
- [28] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:169–176.
- [29] Muratori P, Granito A, Quarneti C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. J Hepatol 2009; 50:1210–1218.
- [30] Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. Am J Gastroenterol 2001;96: 1587–1591.
- [31] Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. Exp Ther Med 2014;7:145–148.
- [32] Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:117–124.
- [33] Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2011;46:1136–1141.
- [34] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51:2193–2213.
- [35] Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. J Hepatol 2006;45:575–583.
- [36] Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C, Voigt K, Wiegand C, Glaubke C, et al. Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol 2014;60:618–624.
- [37] Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. Hepatology 2011;53:517–526.
- [38] Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. Hepatol Res 2011;41:498–504.
- [39] Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, Muratori P, Muratori L, Lenzi M, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the ‘acute’ type. QJM 2004;97:407–412.
- [40] Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut 2011;60: 1611–1629.
- [41] Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in special patient populations. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25:689–700.
- [42] Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Onishi T, Okamoto R, Sakai N, et al. Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1347–1353.
- [43] Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, et al. Steroid use in acute liver failure. Hepatology 2014;59:612–621.
- [44] Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology 2005;42:53–62.
- [45] Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou

- El, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol* 2011;55:636–646.
- [46] Landeira G, Morise S, Fassio E, Ramonet M, Alvarez E, Caglio P, et al. Effect of cirrhosis at baseline on the outcome of type 1 autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2012;11:100–106.
- [47] Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2013;57:2399–2406.
- [48] Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Büschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1:292–294.
- [49] Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Lohr HF, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:635–640.
- [50] Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:413–419.
- [51] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54: 374–385.
- [52] Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544–553.
- [53] Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol* 2014;33:202–209.
- [54] Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:158–164.
- [55] Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S, Dalekos GN, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* 2010;42:807–812.
- [56] Lohse AW, zum Büschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078–1084.
- [57] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28: 296–301.
- [58] Heurgue A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:17–25.
- [59] 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.

- [60] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–267.
- [61] Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, Lohr H, Marker-Hermann E, Gerken G, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996;24:699–705.
- [62] Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, Lemoine M, Wendum D, Paradis V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009;50:528–537.
- [63] Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001;34:659–665.
- [64] Luth S, Kanzler S, Frenzel C, Kasper HU, Dienes HP, Schramm C, et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:75–80.
- [65] Zenouzi R, Lohse AW. Long-term outcome in PSC/AIH “overlap syndrome”: does immunosuppression also treat the PSC component? *J Hepatol* 2014;61:1189–1191.
- [66] Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2010;30:222–231.
- [67] Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011;46:48–55.
- [68] Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:517–533.
- [69] Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014;6:160–168.
- [70] Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:747–749.
- [71] Beaune P, Dansette PM, Mansuy D, Kiffel L, Finck M, Amar C, et al. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:551–555.
- [72] Bourdi M, Larrey D, Nataf J, Bernuau J, Pessayre D, Iwasaki M, et al. Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P-450IA2. A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. *J Clin Invest* 1990;85:1967–1973.
- [73] Appleyard S, Saraswati R, Gorard DA. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *J Med Case Rep* 2010;4:311.
- [74] Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040–2048.
- [75] Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011;54:931–939.
- [76] Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730–742.
- [77] Heurgué A, Bernard-Chabert B, Diebold M, Vitry

- F, Louvet H, Geoffroy P. Drug-induced autoimmune hepatitis: a frequent disorder. *Gut* 2007;56:A271.
- [78] Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924–1934, 1934, e1921–e1924.
- [79] Buchel E, Van Steenberghe W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3160–3165.
- [80] Samuel D, Riordan S, Strasser S, Kurtovic J, Singh-Grewel I, Koorey D. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:622–624.
- [81] Westbrook RH, Yeoman AD, Kriesse S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:J239–44.
- [82] Heneghan MA, Norris SM, O’Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97–102.
- [83] Muratori P, Loffreda S, Muratori L, Ferrari R, Afandi K, Cassani F, et al. Spontaneous remission of autoimmune hepatitis during pregnancy. *Dig Liver Dis* 2002;34:608–609.
- [84] Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cancado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:350–356.
- [85] Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 2004;3:61–69.
- [86] Zellos A, Spoulou V, Roma-Giannikou E, Karentzou O, Dalekos GN, Theodoridou M. Autoimmune hepatitis type-2 and Epstein-Barr virus infection in a toddler: art of facts or an artifact? *Ann Hepatol* 2013;12:147–151.
- [87] Dalekos GN, Wedemeyer H, Obermayer-Straub P, Kayser A, Barut A, Frank H, et al. Epitope mapping of cytochrome P4502D6 autoantigen in patients with chronic hepatitis C during alpha-interferon treatment. *J Hepatol* 1999;30:366–375.
- [88] Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, Giostra F, Cassani F, Ballardini G, et al. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21:199–203.
- [89] Vento S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997;350:1298–1299.
- [90] Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;40:3–7.
- [91] Montano-Loza AJ, Vargas-Vorackova F, Ma M, Bain VG, Burak K, Kumar T, et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Int* 2012;32:1426–1433.
- [92] Fiel MI, Schiano TD. Plasma cell hepatitis (de novo autoimmune hepatitis) developing post liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:287–292.
- [93] Rigopoulou EI, Dalekos G, Bogdanos DP. How common are connective tissue disorders in patients with autoimmune hepatitis? *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:332, [author reply 333].
- [94] Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, Papa RE, Ferretti F, Alterio A, et al. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management. *Paediatr*

- Drugs 2012;14:35–41.
- [95] Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Worns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:208–213.
- [96] Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001;121: 668–677.
- [97] Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:578–582.
- [98] Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863–870.
- [99] Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012;55:522–529.
- [100] Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int* 2012;32:837–844.
- [101] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1944–1951.
- [102] Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol* 2012;47:569–576.
- [103] Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:1459–1476.
- [104] Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:140–147.
- [105] Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, Antoniazzi S, Ferrara F, Carderi I, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1051–1057.
- [106] Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2008;43:951–958.
- [107] Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, Oda S, Nakano M, Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011;46:378–390.
- [108] Luth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:926–930.
- [109] Georgiadou SP, Zachou K, Liaskos C, Gabeta S, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Occult hepatitis B virus infection in patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int* 2009;29:434–442.
- [110] Azhar A, Niazi MA, Tufail K, Malek AH, Balasubramanian M, Araya V. A new approach for treatment of hepatitis C in hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010;6:233–236.

- [111] Rigopoulou EI, Zachou K, Gatselis N, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis in patients with chronic HBV and HCV infections: patterns of clinical characteristics, disease progression and outcome. *Ann Hepatol* 2013;13:127–135.
- [112] Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677–683.
- [113] Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008;14:3374–3387.
- [114] Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:239–249.
- [115] Frenzel C, Herkel J, Luth S, Galle PR, Schramm C, Lohse AW. Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2731–2736.
- [116] Villalta D, Bizzaro N, Da Re M, Tozzoli R, Komorowski L, Tonutti E. Diagnostic accuracy of four different immunological methods for the detection of anti-F-actin autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis and other liver-related disorders. *Autoimmunity* 2008;41:105–110.
- [117] Granito A, Muratori L, Muratori P, Pappas G, Guidi M, Cassani F, et al. Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006;59:280–284.
- [118] Liaskos C, Bogdanos DP, Davies ET, Dalekos GN. Diagnostic relevance of anti-filamentous actin antibodies in autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2007;60:107–108.
- [119] Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997;26:561–566.
- [120] Bortolotti F, Vajro P, Balli F, Giacchino R, Crivellaro C, Barbera C, et al. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:614–620.
- [121] Lenzi M, Manotti P, Muratori L, Cataleta M, Ballardini G, Cassani F, et al. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995;36:749–754.
- [122] Dalekos GN, Makri E, Loges S, Obermayer-Straub P, Zachou K, Tsikrikas T, et al. Increased incidence of anti-LKM autoantibodies in a consecutive cohort of hepatitis C patients from central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:35–42.
- [123] Ferri S, Muratori L, Quarneri C, Muratori P, Menichella R, Pappas G, et al. Clinical features and effect of antiviral therapy on anti-liver/kidney microsomal antibody type 1 positive chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;50:1093–1101.
- [124] Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, et al. Cytochrome P4502D6(193–212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003;170:1481–1489.
- [125] Lohse AW, Obermayer-Straub P, Gerken G, Brunner S, Altes U, Dienes HP, et al. Development of cytochrome P450 2D6-specific LKM-autoantibodies following liver transplantation for Wilson's disease – Possible association with a steroid-resistant transplant rejection episode. *J Hepatol* 1999;31:149–155.
- [126] Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde KH, et al.

- Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510–1515.
- [127] Palioura S, Sherrer RL, Steitz TA, Soll D, Simonovic M. The human SepSecS- tRNA^{Sec} complex reveals the mechanism of selenocysteine formation. *Science* 2009;325:321–325.
- [128] Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado EL, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002;51:259–264.
- [129] Zachou K, Gampeta S, Gatselis NK, Oikonomou K, Goulis J, Manoussakis MN, et al. Anti-SLA/LP alone or in combination with anti-Ro52 and fine specificity of anti-Ro52 antibodies in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2015;35:660–672.
- [130] Liaskos C, Bogdanos PP, Rigopoulou EI, Norman GL, Shurns Z, Al-Chalabi T, et al. Antibody responses specific for soluble liver antigen co-occur with RO-52 autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2007;46:S250.
- [131] Eyraud V, Chazouilleres O, Ballot E, Corpechot C, Poupon R, Johanet C. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. *Liver Int* 2009;29:857–864.
- [132] Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2012;32:85–92.
- [133] Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002;35:658–664.
- [134] Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2004;37:195–201.
- [135] Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1159–1166.
- [136] Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, et al. Anti- neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:1105–1107.
- [137] Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. “Atypical p-ANCA” in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000;119:310–322.
- [138] Terjung B, Worman HJ, Herzog V, Sauerbruch T, Spengler U. Differentiation of antineutrophil nuclear antibodies in inflammatory bowel and autoimmune liver diseases from antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) using immunofluorescence microscopy. *Clin Exp Immunol* 2001;126:37–46.
- [139] O’Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:550–556.
- [140] Farias AQ, Goncalves LL, Bittencourt PL, De Melo ES, Abrantes-Lemos CP, Porta G, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:887–893.
- [141] Kerkar N, Ma Y, Davies ET, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Detection of liver kidney microsomal type 1 antibody using molecularly based immunoassays. *J Clin Pathol* 2002;55:906–909.
- [142] Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic

- hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:2433–2437.
- [143] Potthoff A, Deterding K, Trautwein C, Flemming P, Strassburg CP, Manns MP, et al. Steroid treatment for severe acute cryptogenic hepatitis. *Z Gastroenterol* 2007;45:15–19.
- [144] Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;30:394–401.
- [145] Gregorio GV, McFarlane B, Bracken P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity* 2002;35:515–519.
- [146] Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998;42:721–726.
- [147] Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S, Galle PR, Dienes HP, Lohse AW. Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:103–110.
- [148] Denzer U, Helmreich-Becker I, Galle PR, Lohse AW. Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:893–900.
- [149] Helmreich-Becker I, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Safety and feasibility of a new minimally invasive diagnostic laparoscopy technique. *Endoscopy* 1998;30:756–762.
- [150] Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1824–1832.
- [151] Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:898–907.
- [152] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513–1520.
- [153] Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse A. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis* 2002;6:349–362, vi.
- [154] Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625–631.
- [155] Burgart LJ, Batts KP, Ludwig J, Nikias GA, Czaja AJ. Recent-onset autoimmune hepatitis. Biopsy findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1995;19:699–708.
- [156] Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006;59:246–249.
- [157] Zen Y, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y. Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? *Hum Pathol* 2007;38:1669–1675.
- [158] Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, Miyake Y, Shimada N, Hakoda T, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2003;25:263–270.
- [159] Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, Carpenter HA, Bianchi FB. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2004;24:322–329.

- [160] Schalm SW, Korman MG, Summerskill WH, Czaja AJ, Baggenstoss AH. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis* 1977;22:973–980.
- [161] Helmreich-Becker I, Lohse AW. Minilaparoskopie in der Leberdiagnostik – ein Vorteil? *Z Gastroenterol* 2001;39:7–9.
- [162] Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:474–480.
- [163] Gutkowski K, Hartleb M, Kacpersek-Hartleb T, Kajor M, Mazur W, Zych W, et al. Laboratory-based scoring system for prediction of hepatic inflammatory activity in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2013;33:1370–1377.
- [164] Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537–542.
- [165] Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191–1197.
- [166] Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540–1548.
- [167] Czaja A, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:305–314.
- [168] Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011;54:340–347.
- [169] Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009;50:538–545.
- [170] Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:345–353.
- [171] Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino GM, Quarneti C, Cicola R, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1420–1425.
- [172] Lohse AW. Recognizing autoimmune hepatitis: scores help, but no more. *J Hepatol* 2011;54:193–194.
- [173] Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, Suzuki Y, Zeniya M, Onji M, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatol Res* 2013;43:630–638.
- [174] Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011;31:1013–1020.
- [175] Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159–185.
- [176] Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820–833.
- [177] Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735–737.

- [178] Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;21:78–83.
- [179] Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53:191–198.
- [180] De Groote J, Fevery J, Lepoutre L. Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. *Gut* 1978;19:510–513.
- [181] Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816–823.
- [182] Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol* 2002;37:748–752.
- [183] Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:75–81.
- [184] Keating JJ, O'Brien CJ, Stellon AJ, Portmann BC, Johnson RD, Johnson PJ, et al. Influence of aetiology, clinical and histological features on survival in chronic active hepatitis: an analysis of 204 patients. *Q J Med* 1987;62:59–66.
- [185] Tan P, Marotta P, Ghent C, Adams P. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:728–733.
- [186] Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876–883.
- [187] Tage-Jensen U, Schlichting P, Aldershvile J, Andersen P, Dietrichson O, Hardt F, et al. Azathioprine versus prednisone in non-alcoholic chronic liver disease (CLD). Relation to a serological classification. *Liver* 1982;2:95–103.
- [188] Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, Hellweg S, Muller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:2247–2248.
- [189] Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:457–467.
- [190] Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Okamoto R, Ikeda H, Makino Y, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1197–1205.
- [191] Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindarajan S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1510–1516.
- [192] Muratori L, Muratori P, Lanzoni G, Ferri S, Lenzi M. Application of the 2010 American Association for the study of liver diseases criteria of remission to a cohort of Italian patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:1857.
- [193] Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198–1206.
- [194] Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis.

- Aliment Pharmacol Ther 1994;8:585–590.
- [195] Wiegand J, Schuler A, Kanzler S, Lohse A, Beuers U, Kreisel W, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:927–934.
- [196] Csepregi A, Rocken C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362–1366.
- [197] Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment- dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312–1316.
- [198] Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Wasmuth HE, Reinartz P, Matern S. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* 2003;9:2681–2685.
- [199] Efe C, Ozaslan E, Kav T, Purnak T, Shorbagi A, Ozkayar O, et al. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2012;11:330–334.
- [200] Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A-Steroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:603–615.
- [201] Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890–897.
- [202] Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, Krom RA, Wiesner RH. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992;15:215–221.
- [203] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007;46:1138–1145.
- [204] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53:926–934.
- [205] Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95:448–453.
- [206] Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996–1003.
- [207] Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WH. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. *Ann Clin Res* 1976;8:221–227.
- [208] Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980–1989.
- [209] Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354–355.
- [210] Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009;51:161–167.
- [211] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1005–1012.
- [212] Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH.

- Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981;80:687–692.
- [213] Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, Sebode M, Kreuels B, Pannicke N, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;62:642–646.
- [214] Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston AL, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983;3:685–689.
- [215] Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, Wolf A. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission: uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N Engl J Med* 1981;304:5–9.
- [216] Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:215–219.
- [217] Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:7–13.
- [218] Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1984;4:622–627.
- [219] Al-Chalabi T, Heneghan MA. Remission in autoimmune hepatitis: what is it, and can it ever be achieved? *Am J Gastroenterol* 2007;102:1013–1015.
- [220] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27:507–515.
- [221] Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988;8:781–784.
- [222] Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958–963.
- [223] Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:1004–1005.
- [224] Chan GL, Erdmann GR, Gruber SA, Matas AJ, Canafax DM. Azathioprine metabolism: pharmacokinetics of 6-mercaptopurine, 6-thiouric acid and 6-thioguanine nucleotides in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 1990;30:358–363.
- [225] Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329–339.
- [226] Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:731–743.
- [227] Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000;47:63–83.
- [228] Ben Ari Z, Mehta A, Lennard L, Burroughs AK. Azathioprine-induced myelosuppression due to thiopurine methyltransferase deficiency in a patient with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1995;23:351–354.
- [229] Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:410–417.

- [230] Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, McFarlane IG. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:441–447.
- [231] Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:584–591.
- [232] Czaja AJ. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:343–364.
- [233] Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:968–975.
- [234] Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Aarbakke J, Park-Hah JO, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:60–73.
- [235] Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, Schaeffeler E, Deflandre J, Graepler F, et al. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut* 2003;52:140–142.
- [236] Szumlanski CL, Honchel R, Scott MC, Weinshilboum RM. Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver-erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics* 1992;2:148–159.
- [237] Hindorf U, Jahed K, Bergquist A, Verbaan H, Prytz H, Wallerstedt S, et al. Characterisation and utility of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolite measurements in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2010;52:106–111.
- [238] Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556–560.
- [239] Werner M, Bjornsson E, Prytz H, Lindgren S, Almer S, Broome U, et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:986–991.
- [240] Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9–17.
- [241] Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:15–22.
- [242] Adamowicz R, Trzeciak-Supel E, Smolarczyk R, Przybylkowska M, Marianowska S. Subsequent pregnancy (twin) in woman with autoimmune hepatitis. *Ginek Pol* 2005;76:742–746.
- [243] Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1138–1143.
- [244] Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:387–394.
- [245] Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, et al. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS One* 2014;9:e89151.

- [246] Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011;5:95–100.
- [247] Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiedelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1209–1213.
- [248] Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541–547.
- [249] Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1502–1507.
- [250] Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984;104:839–844.
- [251] Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:376–381.
- [252] Banerjee S, Rahhal R, Bishop WP. Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:353–356.
- [253] Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009;51:156–160.
- [254] Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111–114.
- [255] Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222–227.
- [256] Malekzadeh R, Nasser-Moghadam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1321–1327.
- [257] Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, Ramonet M, Gonzalez T, Lopez S, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:635–639.
- [258] Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013;163:e1.
- [259] Worns MA, Teufel A, Kanzler S, Shrestha A, Victor A, Otto G, et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2008;103:138–146.
- [260] Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006;43:532–538.
- [261] Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Clinical features of Japanese elderly patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Intern Med* 2007;46:1945–1949.
- [262] Granito A, Muratori L, Pappas G, Muratori P, Ferri S, Cassani F, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1273–1277.
- [263] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and

- staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–699.
- [264] Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006;38:S4–S9.
- [265] De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56:208–214.
- [266] Curtis JR, Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:14–21.
- [267] American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125:937–940.
- [268] Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried-Boxt E, Lichtiger S, et al. Do guidelines matter? Implementation of the ACG and AGA osteoporosis screening guidelines in inflammatory bowel disease (IBD) patients who meet the guidelines' criteria. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1546–1550.
- [269] Long MD, Thiny MT, Sandler RS, Gangarosa LM. Bone health in a tertiary- care gastroenterology and hepatology population. *Dig Dis Sci* 2010;55:2263–2269.
- [270] Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271–1278.
- [271] Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006;45:445–453.
- [272] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Bernal W, Al-Chalabi T, Wendon JA, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): The role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014;61:876–882.
- [273] Verma S, Maheshwari A, Thuluvath P. Liver failure as initial presentation of autoimmune hepatitis: clinical characteristics, predictors of response to steroid therapy, and outcomes. *Hepatology* 2009;49:1396–1397.
- [274] Potts JR, Verma S. Optimizing management in autoimmune hepatitis with liver failure at initial presentation. *World J Gastroenterol* 2011;17:2070–2075.
- [275] Weiler-Normann C, Lohse AW. Acute autoimmune hepatitis: many open questions. *J Hepatol* 2014;61:727–729.
- [276] Rumbo C, Emerick KM, Emre S, Shneider BL. Azathioprine metabolite measurements in the treatment of autoimmune hepatitis in pediatric patients: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:391–398.
- [277] Wusk B, Kullak-Ublick GA, Rammert C, von Eckardstein A, Fried M, Rentsch KM. Therapeutic drug monitoring of thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease or autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1407–1413.
- [278] Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, Schneider S, McFarlane E, Gleeson D, et al. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012;56:1401–1408.
- [279] Lohse AW, Gil H. Reactivation of autoimmune hepatitis during budesonide monotherapy, and response to standard treatment. *J Hepatol* 2011;54:837–839.
- [280] Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:691–707.
- [281] Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA. Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*

- 2010;31:771–787.
- [282] Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, et al. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1036–1040.
- [283] Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegard C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008;103:3063–3070.
- [284] Sharzei K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24:588–592.
- [285] Sciveres M, Caprai S, Palla G, Ughi C, Maggiore G. Effectiveness and safety of ciclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:209–217.
- [286] Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:1040–1047.
- [287] Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241–248.
- [288] Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:805–809.
- [289] Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3232–3236.
- [290] Tannous MM, Cheng J, Muniyappa K, Farooq I, Bharara A, Kappus M, et al. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: a single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:405–407.
- [291] Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis—report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997;35:571–578.
- [292] Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;29:990–993.
- [293] Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013;27:273–280.
- [294] Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;58:529–534.
- [295] Borman MA, Urbanski S, Swain MG. Anti-TNF-induced autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2014;61:169–170.
- [296] Weiler-Normann C, Herkel J, Schramm C, Lohse AW. Reply to: “anti-TNF-induced autoimmune hepatitis”. *J Hepatol* 2014;61:170–171.
- [297] Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, Morotti RA, Gondolessi G, Shneider BL, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2005;5:1085–1089.
- [298] Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2014;127:1128–1131.
- [299] Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: contrasts and comparisons in children and adults – A

- comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;46:7–16.
- [300] Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:629–634.
- [301] Soanes C, Timmons S. Improving transition: a qualitative study examining the attitudes of young people with chronic illness transferring to adult care. *J Child Health Care* 2004;8:102–112.
- [302] Kelly D. Theory to reality: the role of the transition nurse coordinator. *Br J Nurs* 2014;23:888–894.
- [303] Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996;110:271–274.
- [304] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400–406.
- [305] Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35: 409–413.
- [306] Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368–3373.
- [307] Ozaslan E, Efe C, Heurgue-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:863–869.
- [308] Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chretien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85–90.
- [309] Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 1516–1522.
- [310] Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209–220.
- [311] Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813–1824.
- [312] Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60:210–223.
- [313] Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:302–310.
- [314] Salcedo M, Vaquero J, Banares R, Rodriguez-Mahou M, Alvarez E, Vicario JL, et al. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:349–356.
- [315] Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408–2414.
- [316] Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V. Million Women Study C. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ* 2010;340:c912.
- [317] European Association for the Study of the Liver.

- EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- [318] O’Leary JG, Zachary K, Misdraji J, Chung RT. De novo autoimmune hepatitis during immune reconstitution in an HIV-infected patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;46:e12–e14.
- [319] Puius YA, Dove LM, Brust DG, Shah DP, Lefkowitz JH. Three cases of autoimmune hepatitis in HIV-infected patients. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:425–429.
- [320] Wan DW, Marks K, Yantiss RK, Talal AH. Autoimmune hepatitis in the HIV- infected patient: a therapeutic dilemma. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:407–413.
- [321] Dyson JK, Webb G, Hirschfield GM, Lohse A, Beuers U, Lindor K, et al. Unmet clinical need in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2015;62: 208–218.
- [322] Héon-Klin V, Halbach A, Schlangen M, Schnieders B. Developing a national plan for rare diseases in Germany through concerted action: the national action league for people with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7. A9–A9.
- [323] Olauson A. The Agrenska centre: a socioeconomic case study of rare diseases. *Pharmacoeconomics* 2002;20:73–75.
- [324] Fogarty LA, Curbow BA, Wingard JR, McDonnell K, Somerfield MR. Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety? *J Clin Oncol* 1999;17:371–379.
- [325] Talwalkar JA, Kim WR. Medical and economic impact of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:649–667.
- [326] van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, Stijnen T, Passchier J, de Man RA, et al. Generic and disease-specific health related quality of life of liver patients with various aetiologies: a survey. *Qual Life Res* 2007;16: 375–388.
- [327] Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, Wyllie R, Alkhouri N, Worley S, et al. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:444–450.