

## AASLD实践指南

# 原发性胆汁性肝硬化

Keith D. Lindor, M. Eric Gershwin, Raoul Poupon, Marshall Kaplan, Nora V. Bergasa, 和E. Jenny Heathcote

本指南已被AASLD批准并代表了该协会的立场。

### 前言

这些建议提供的是由数据支持的处理原发性胆汁性肝硬化（PBC）的方法。它们是基于以下内容：（1）有关该论题最近已出版的全部文献的正式综述和分析（Medline搜索）；（2）美国内科医师协会的评估健康指南和设计实践指南手册<sup>1</sup>；（3）指南政策，包括AASLD有关实践指南开发和使用的政策及美国胃肠病学协会有关指南的政策声明<sup>2</sup>；和（4）作者在所设定题目方面的经验。出于为内科医师所用的目标，这些建议提供了首选的有关诊断、治疗和预防方面的方法。与诊疗标准相比，这些建议是有灵活性的，而前者是在任何情况下都必需遵守的固定的政策。特定的建议都是基于已出版的相关信息。为更全面标示支持这些建议的证据的质量，AASLD实践指南委员会要求对每一项建议都指定和报告一个证据的分级（表明利益对风险）和水平（评估强度或可信度）（表1自美国心脏病学学院和美国心脏实践指南协会<sup>3</sup>）

表1. 建议中所用的分级系统

分类	描述
Class I	有证据和/或普遍同意所提出诊断评估、步骤或治疗有利、有用和有效
Class II	诊断评估、步骤或治疗的有用性/有效性方面证据不一致和/或意见有分歧
Class IIa	证据/意见偏向有用/有效
Class IIb	证据/意见不足以确定有用/有效
Class III	有证据和/或普遍同意所提出诊断评估、步骤或治疗无用/无效，有时可能有害
证据水平	描述
Level A	资料源于多个随机化临床试验或meta分析
Level B	资料源于一个随机化临床试验或多个非随机化研究
Level C	仅有专家的共识意见、病例研究或诊疗标准

### PBC的病因学

PBC通常被认为是一种典型的免疫性疾病，因为其有标志性的血清学标记抗线粒体抗体AMA及特异的胆管病理学。<sup>4, 5</sup>PBC的病因学被认为是遗传素质和环境因素联合的结果。<sup>6</sup>

虽然其遗传素质比较清楚，但主要组织相容复合体（MHC）的相关性变化不一。<sup>7</sup>已完成的几项大型流行病学研究显示与泌尿道感染、生殖激素的替代、指甲油、过去吸烟史和有毒废物弃置地及PBC动物模型中的外源性化学物质有关。<sup>8-10</sup>

PBC一个重要且独特的特征是对肝内小胆管相关的高度的特异性。用线粒体自身抗原单克隆抗体染色小胆管显示胆管上皮细胞顶端面有浓染。<sup>11, 12</sup>

PBC的特征性血清学标记AMA是一个高度疾病特异性的自身抗体，见于90-95%的患者，而正常对照少于1%。<sup>13</sup>疾病特异性的抗线粒体应答的靶位是含有一个家族酶2-oxo-acid dehydrogenase复合体的所有膜，包括丙酮酸脱氢酶复合体（PDC-E2）、支链2-oxo-acid dehydrogenase复合体和2-酮戊二酸脱氢酶复合体。这些酶催化酮酸底

物氧化脱羧，定位于线粒体内膜。<sup>14, 15</sup>一项研究中，仅不到5%的PBC患者AMA阴性。<sup>16</sup>免疫荧光检测法及目前更为常用ELISA被用于AMA的检测。

PBC患者肝脏和局部淋巴结中自体反应性PDC-E2特异性CD4<sup>+</sup> T细胞较血液中增加100倍到150倍，肝脏中浸润的自体反应性PDC-E2特异性CD8<sup>+</sup> T细胞较血液中增加10倍到15倍。这些数据强烈提示抗线粒体反应或者直接与病理学变化相关，或者与病因学侵害密切相关。<sup>17, 18</sup>

## 自然史

PBC是一种慢性胆汁郁积性疾病，病程呈进行性，可延续数十年。不同患者之间进展的速度变化巨大。过去的十余年间，PBC诊断和处理方面发生了很多变化。更多的患者于早期即被确定，这些患者有许多对内科治疗反应良好。欧洲和北美因PBC而行肝脏移植的人数正在下降。<sup>19, 20</sup>

### 熊去氧胆酸UDCA出现以前的临床疾病模式和自然史

肝功正常的无症状患者血浆中即可检测到AMA。根据一项小型研究的结果，据信许多患者可能最终会出现肝功异常和症状。在这个研究中，从第一次检测到AMA阳性到出现持续的肝功异常其平均随访时间为6年（1-19年）。不过，在随访期间，没有患者出现肝硬化。<sup>21</sup>据估计一般人群中AMA阳性率为0.5%，这意味着不到10%的AMA阳性患者将发展成为PBC。<sup>22</sup>

来自英国、北美和瑞典的几项研究已就随后会出现PBC相关症状的无症状患者（其定义多变）的比例进行了调查。<sup>23-28</sup>这些研究均提供了进行性进展患者的比例，在平均4.5-17.8年的随访期间，36%到89%的患者出现症状。最近的两个研究中，<sup>27, 28</sup>发现从诊断到出现症状的平均时间为2年和4.2年。

在UDCA治疗方法出现以前，早期患者不论有无症状，与健康人群相比生存时间缩短。<sup>27, 28</sup>当代的三项研究中，无症状患者10年生存率为50%-70%；而有症状患者从症状出现开始平均生存间期为5-8年。<sup>27, 28</sup>

以前美国的一项有279例患者的研究中，<sup>24</sup>有症状患者平均生存时间为7.5年，明显短于无症状患者16年的平均生存时间。来自英格兰东北部的研究没有发现这种生存上的明显差异，也许这可以用无症状患者有较多死于肝脏不相关疾病来解释，而无症状患者平均要多活10年。<sup>29</sup>

已发现组织学分期可以预测生存情况。<sup>30, 31</sup>在没有有效的治疗药物时对三大组患者的组织学进展速度进行了评估。发展到广泛纤维化的平均时间为2年。4年后，维持在疾病早期的可能性为29%（可信限/置信区间：15%-52%），开始时只有界面性肝炎而没有纤维化的患者50%被诊断为肝硬化。只有少数（20%）处于肝硬化早期的患者显示组织学上稳定。总体来说，组织学分期每1.5年进展一个期别。

英格兰东北部的770例基于社区的大型研究中<sup>27</sup>，随访5年期间出现肝衰竭（腹水、出血、肝性脑病或高胆红素血症 [ $>6\text{mg/dL}$ ]）估计为15%，而欧洲硫唑嘌呤试验中登记的236例患者为25%。<sup>30</sup>

在对256例患者（28%为肝硬化）平均观察5.6年进行的前瞻性研究中，对食管静脉曲张出现的速度及其对生存的影响进行了评估。<sup>34</sup>共有31%的患者出现了食管静脉曲张。出现静脉曲张后，3年生存率为59%，而出现第一次出血后则为46%。

### UDCA应用以后的自然史(1990年左右)

UDCA是目前唯一批准用于PBC患者治疗的药物。几项随机化试验、联合分析和长期观察研究显示该药在不进行肝脏移植的情况下，不仅可以改善生化指标而且可以延迟组织学进展、改善生存率。<sup>32, 35-46</sup>因此大多数患者目前使用UDCA治疗。

一项早期的研究中，组织学进展到肝硬化的速度在UDCA组明显低于对照组（13对49%）。<sup>35</sup>一项有192例患者参加的试验中，平均随访3.4年后，UDCA治疗明显延迟了组织学分期的进展。<sup>39</sup>在法国进行的UDCA试验中，从I-II期进展到III-IV的风险在UDCA

组为7% ± 2%而安慰剂组为34%±9%。<sup>32</sup>发展成肝硬化的预测因子包括血胆红素>1mg/dL、肝活检有中至重度的淋巴细胞碎片坏死。<sup>47</sup>

在180例接受UDCA和安慰剂的患者进行的前瞻性研究对患者观察了4年，发表了UDCA治疗方案对食管静脉曲张出现的影响。<sup>48</sup> 139例患者没有静脉曲张，41例患者开始时有静脉曲张。4年后，出现静脉曲张的风险对UDCA治疗患者为16%，而接受安慰剂的患者为58%。不过，UDCA不会减少出血的the low rate。

### 生存情况

为避免临床试验在评估治疗长期有效性方面存在的能力不足，采用Markov模型研究了UDCA对PBC自然史的影响。<sup>46</sup>研究包含有262例患者，服用UDCA13-15mg/kg/d平均8年（1-22年），患者生存情况明显好于根据该模型的预测。没有进行肝脏移植的患者总体生存率分别为10年84%，20年66%。生存率好于根据更新的Mayo模型预测的自然生存率（相对风险：0.5，P<0.01）。预测早期患者10年后有6%进展到需要肝脏移植或死亡，20年有22%。这些患者的生存率与对照人群相似。与此相比，在疾病晚期治疗的患者其死亡或需肝脏移植的可能性明显增加（相对风险：2.2，P<0.05）。

虽然胆红素水平是最佳的生存预测因子，也是PBC预后全部数学模型中最重要的内容，但PBC的几项临床、生化及组织学特征也有预测意义。<sup>49, 50</sup>这些模型中的一部分在预测UDCA治疗患者生存情况时同样有用 (<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel1.html>)。

### PBC的诊断

慢性胆汁淤积在排除其它原因的肝脏疾病后需要怀疑PBC。肝功示胆汁淤积要考虑PBC，大部分以AMA检测确立。必要时肝脏活检可用于进一步证实诊断。

#### 血ALP升高

排除其它原因的肝病，包括酒精性、药物性

肝脏切面显像排除胆管梗阻

AMA、ANA、ASMA

考虑肝脏活检，尤其是当AST>5×正常值或AMA？

图1、怀疑PBC患者的诊断规范

### 肝脏生化检测

大部分PBC患者肝功异常，包括ALP升高、转氨酶活动度(ALT或AST)轻微升高及免疫球蛋白升高(主要是免疫球蛋白M)。有些PBC患者可有ALT或AST高及高球蛋白血症(IgG升高)。生化试验改变在一定程度上与疾病分期及组织学损害严重程度有关。<sup>30, 51, 52</sup>没有肝硬化的患者，ALP升高程度主要与肝内胆管缺失和炎症严重程度有关；转氨酶活动度及IgG升高主要反映汇管区及小叶坏死和炎症的程度；高胆红素血症反映肝内胆管缺失和胆管碎片样坏死程度。血胆红素、γ球蛋白及透明质酸的升高及血白蛋白和血小板记数的下降是肝硬化及门脉高压出现的早期指标。<sup>51, 52</sup>至于其它胆汁淤积性疾病，血胆固醇水平常常升高。<sup>53</sup>个别患者血胆汁酸水平会升高但并不常见。

### 自身抗体

约95%的PBC患者可发现AMA。<sup>5</sup>约一半PBC患者会发现ANA和抗平滑肌抗体。<sup>5</sup>采用免疫荧光技术约5%-10%患者AMA抗体阴性或仅低度(≤1/80)阳性。抗体的出现或消失较抗体水平的高低更为重要。有些患者ANA尤其是抗GP210和/或抗SP100阳性，可能与预后有关<sup>54</sup>；有些AMA阴性的患者，应用ELISA或蛋白印迹技术可发现主要M2成分(PDC-E2、2-酮戊二酸脱氢酶复合体)抗体阳性。

### 组织学



PBC以慢性、非化脓性胆管炎为特征，主要累及小叶间及间隔胆管。如果局部损害显示胆管周围明显的炎症改变和坏死，则常用““花绽样胆管病变”一词描述。炎症浸润主要包括淋巴细胞和单核细胞，与坏死的胆管细胞基膜紧密相关。浸润由浆细胞、巨噬细胞、多形核细胞（尤其是嗜酸性细胞），有时出现类上皮肉芽肿，后者更多见于疾病早期。<sup>5</sup>有很少（如果有的话）动脉损害。相对来说，门小静脉常被炎症反应所压迫、闭塞。随着纤维化有时甚至是肝硬化的进展，终末肝小静脉常在其中央部位被保留。胆管缺乏通常被定义为包含胆管的肝门束portal tract小于50%。

肝脏活检标本的大小很重要。观察到胆管炎和胆管损害的概率随肝门束的数量而增加，因为损害为典型的斑片状分布。至少应该有10–15个门脉束并且要进行多个切面观察以便（有充足的理由）证实或排除胆管炎及胆管缺乏。（观察的内容）包括periportal/periseptal铜沉积、periportal/periseptal羽毛状变性伴或不伴Mallory–Denk小体及淤胆型花结。在出现失代偿期肝病以前不会出现真正的胆汁淤积。

经典的组织学损害分为四期。I期以汇管区炎症为特征伴或不伴花绽样胆管病变，炎症局限于汇管区。疾病进展以汇管区周围损害逐渐增多扩展到肝实质为特征，称为界面性肝炎（II期）。汇管区周围损害局部不规则，损害以细胞坏死或凋亡、肝细胞被炎症细胞分隔及巨噬细胞为特征。主要有两种界面性肝炎。第一种为淋巴细胞性碎屑样坏死，肝细胞坏死或凋亡与淋巴组织细胞有关，这与自身免疫性肝炎（AIH）中所见的损害相似。第二种为胆管性碎屑样坏死，有显著的胆管反应有时有胆管增生，伴有水肿，中性粒细胞浸润、胆管周围纤维化及肝细胞坏死，后者与胆汁郁积有关。法国的研究显示界面性肝炎的严重度高度预示着广泛纤维化的形成。<sup>47, 55</sup>III期以肝支架扭曲变形为特征，伴有较多的纤维性隔膜形成。再生结节广泛存在的肝硬化为IV期。结节再生性增生为众所周知的PBC的并发症，应与肝硬化进行鉴别。

由于阳性AMA检测的有高度疾病特异性，肝脏活检及ALP $\geq$ 正常1.5倍及AST $<$ 正常5倍对于诊断PBC的作用变得有问题。<sup>56</sup>肝脏活检在AMA阴性患者可以推荐并用于排除其它伴发症如AIH和非酒精性脂肪性肝炎。<sup>46, 47, 55</sup>

### 影像学的作用

肝脏和胆管的非侵袭性影像学检查在有胆汁郁积生化证据的所有患者都是必需进行的。如果诊断不确定，那么可能需要优先进行MRI胆管造影检查或内镜检查以排除原发性硬化性胆管炎或其它胆管疾病。瞬时弹性检查（Fibroscan; Echosens, Paris, France）是一种新的评估肝纤维化程度的非侵袭性工具，已在PBC患者进行了研究，<sup>57</sup>但尚未被美国FDA批准。

### 诊断方法

PBC的诊断一般基于下列标准：（1）胆汁郁积的生化证据ALP升高；（2）AMA阳性；及（3）如果进行活检的话有非化脓性胆管炎及小或中等胆管破坏的组织病理学证据。鉴别诊断包括药物引起的胆汁郁积反应、胆道阻塞、结节病、AIH及原发性硬化性胆管炎。

### 建议：诊断

1、 如果符合下列三个标准中的两项则PBC的诊断可以建立：

- 胆汁郁积的生化证据：主要基于ALP升高。
- AMA阳性。
- 非化脓性破坏性胆管炎及小叶间胆管破坏的组织学证据 (Class I, Level B)。

### PBC的临床表现

#### 症状

疲乏。疲乏是PBC最常见的症状，见于78%以上的患者。<sup>56–62</sup>疲乏没有特异性，除了PBC以外可见于许多情况。疲乏与PBC的严重度、组织学分期或病程无关。严重的疲乏可影

响PBC患者的生活质量<sup>61, 62</sup>，可能与总体生存率降低有关。<sup>63</sup>其病因学尚不清楚。最近的研究发现，自主性神经病学可能与PBC患者的疲乏有关。<sup>64</sup>疲乏不会随着抑郁的治疗而改善，常常持续存在，<sup>65</sup>并且常与白天明显的困倦有关，可能是甲状腺功能减退未治疗的一个表现，后者见于约20%的PBC患者。<sup>65, 66</sup>

**瘙痒。**瘙痒是较疲乏更为特异的PBC症状，以前见于20-70%的PBC患者。目前其较少见，因为PBC患者通常在没有症状时即得以诊断。<sup>59, 67, 68</sup>瘙痒可为局部或全身，通常于晚间卧床后较重，因接触羊毛、其它纤维制品、热或怀孕而加重。PBC出现瘙痒后，其严重程度可随时间而减轻。<sup>67</sup>不过，如果不治疗不大可能会完全消失除非患者出现肝硬化和肝功能衰竭。PBC瘙痒的原因不明。<sup>69, 70</sup>胆汁淤积引起的瘙痒包括继发于PBC者，推测至少部分由于阿片神经传递增加引发，而其它的研究支持胆汁的某些成分起作用。<sup>71</sup>

**其它症状。**干燥综合征（眼干和/或口干）常见。皮肤钙化、雷诺现象及咽下困难不常见。

### **查体**

查体通常正常。偶尔会有黄斑瘤和黄色瘤。蜘蛛痣和脾大见于有门脉高压时。黄疸是进展期肝病患者较晚期的表现。

### **门脉高压**

与其它肝病相似，门脉高压最常见于PBC晚期，此时患者已诊断为肝硬化。不过，与其它肝病相比，门脉高压也可以见于早期即肝硬化之前PBC。这些患者可以有食管静脉曲张、胃静脉曲张或门脉高压性胃病出血，即便其肝脏合成功能正常或接近正常。结节再生性增生与门小静脉的消失有关，在某些患者可导致门脉高压。<sup>72, 73</sup>没有进行肝脏移植的患者静脉曲张出血后可以存活多年。<sup>72, 74</sup>腹水和肝性脑病可见于组织学呈进展期PBC或肝硬化。

### **骨病**

骨质疏松是PBC最常见的骨骼疾病<sup>75</sup>，见于超过1/3的患者。<sup>76, 77</sup>与年龄和性别相匹配的健康人群相比，PBC骨质疏松的相对危险度为4.4。<sup>76</sup>通常没有症状，试验室检查均正常，通过骨密度检测可以发现。Debilitating骨骼疾病在数十年前可以见到，常伴发多发性骨折，现在则不常见。<sup>78-80</sup>PBC骨质疏松的原因不明确。PBC患者看起来有“low-turnover”的骨质疏松，其内部骨质形成受抑制，重吸收低或正常。<sup>78, 81-82</sup>除了有黄疸及临床呈进展性疾病之外，PBC患者维生素D代谢正常。<sup>83-85</sup>

### **高脂血症**

PBC患者血脂可以明显升高。<sup>86, 87</sup>PBC高脂血症的机制与其它疾病不同。高密度脂蛋白胆固醇通常升高，少见的脂蛋白颗粒如脂蛋白X可以积聚。<sup>88</sup>两项PBC患者研究中平均胆固醇水平为370和265mg/dL，个体变化为120-1775 mg/dL。<sup>88, 89</sup>与低密度脂蛋白胆固醇相比，高密度脂蛋白胆固醇不成比例的升高，PBC患者并不因动脉粥样硬化而增加死亡风险。<sup>87, 89, 90</sup>

### **维生素缺乏**

虽然PBC患者胆酸分泌可能会减少导致脂类吸收不良，但临床上重要的脂溶性维生素A、D、E和K的缺乏不常见。<sup>83, 91-93</sup>多数患者包括骨质疏松患者的维生素D代谢正常，25-羟维生素D和1-25二羟维生素D血浆水平往往正常。<sup>94</sup>例外见于等待肝脏移植的严重黄疸患者，也可存在骨质软化症。维生素A、D、E和K水平可能降低，分别导致夜盲、骨质减少、神经系统损害和凝血酶原活力降低。<sup>95, 96</sup>

### **特殊情况**

#### **AMA阴性PBC**

AMA阴性PBC指AMA阴性但临床表现、肝脏组织学及自然史基本与典型AMA阳性PBC一致的患者。这些患者差不多全部有抗核抗体和/或抗平滑肌抗体。<sup>97-102</sup>

AMA阳性与阴性人群之间在组织病理学、免疫学及HLA状态status方面存在轻微的差别。线粒体抗原表达于个别AMA阴性及阳性PBC患者胆管上皮细胞的顶侧膜，提示其发病机制相似。<sup>103</sup>

AMA阴性PBC的诊断需要肝脏活检证实有PBC典型的胆管损害特点。如果存在肉芽肿则诊断更确切。最近日本的一项大型回顾性研究显示AMA阴性PBC患者瘙痒较少见而肝脏以外的自身免疫性疾病（如类风湿性关节炎和硬皮病）多见。<sup>104</sup>AMA阴性PBC患者IgM水平较阳性患者的低。<sup>99</sup>

最近的一项meta分析调查了AMA阴性PBC患者治疗的105篇已发表的报道，一共仅有52例患者。作者的结论是，将AMA阳性PBC与阴性PBC进行比较时没有观察到对UDCA生化反应的区别。

### **AIH与PBC重叠**

还没有PBC与AIH之间重叠综合征的正式定义。PBC的重叠特征通常指诊断为AMA阳性的PBC患者同时有AIH，而不指AIH患者同时有AMA。到目前为止，已报道的研究尚不足以肯定地提示PBC重叠AIH的诊断与无并发症的PBC如何区别。有限的观察资料提示PBC/AIH重叠对UDCA治疗方案的反应与单独PBC的患者所观察到的没有区别。PBC/AIH重叠综合征也可以指最近在a case series所描述的相继有PBC、AIH的患者；<sup>106</sup>少见情况下，也有描述为先有AIH后有PBC的。

### **PBC/AIH重叠的诊断**

已有两种评分系统用以评估PBC患者同时重叠AIH的证据。这两种评分系统都是人为的；是根据专家的意见来决定而没有长期随访资料可用。第一种是国际自身免疫性肝炎组（IAIH-G）的评分，[the original draft of which was validated in two independent patient populations diagnosed with AIH](#)。该评分系统随后进行了修订，<sup>107</sup>并用于最近的几项研究中以鉴定可能的PBC/AIH重叠。不过该IAIH-G评分是为AIH所设计的，如果没有与诊断PBC不相关的因素如病毒性肝炎和酗酒存在时，就做为AIH的正分。另外，AMA和/或胆管疾病的生化/组织学特征被IAIH-G赋予负分。第二种评分系统已通过寻找下列三个特征中两个的出现用于支持PBC/AIH重叠的存在：

（1）ALT>5ULN；（2）IgG≥2ULN和/或抗平滑肌抗体阳性；和（3）肝活检有中度或重度periportal 或periseptal炎症。<sup>108</sup>应用这两种方法中的一个，已有几例被诊断为PBC的患者进行评估“AIH的特征”。<sup>109-111</sup>不过，还不清楚生化学、血清学及免疫学资料是否应与肝脏组织学在同一时间进行收集。另外，外部因素如药物反应或伴发病可影响某个可能是全部这些检测。

### **“重叠”综合征的临床过程**

几项小型研究已报道了同时有PBC/AIH重叠的患者的结果。将随访了平均5-6年的26例PBC/AIH重叠患者与135例经典的PBC患者进行了比较。<sup>112</sup>该研究表明从门脉高压并发症、死亡或PBC患者对肝脏移植的需求的角度和可能的或确定的IAIH-G分数来说，结局较差。不过，估计任一组都有50%患者用UDCA治疗过，两个组中的某些患者用过多种其它治疗方案。UDCA加或不加免疫抑制剂治疗的方案也有用过，不过对于这些患者优选的治疗方案还没有明确的共识。<sup>110-113</sup>没有随机化对照资料提示如何最好的治疗被认为同时存在PBC/AIH重叠的患者。

### **连续的PBC/AIH**

有AMA阳性PBC患者的病例报道<sup>114, 115</sup>，在生化学上对UDCA治疗有反应但随后出现AIH的临床特征。这些患者可能不再有AMA血清阳性，肝活检更符合典型的AIH，对免疫抑制剂治疗有反应。PBC患者可有花绽样胆管损害，几乎所有患者均有胆管损害的证据，通常伴有胆汁郁积的特征。对289例PBC长期随访进行的总结提示4.3%同时有PBC和AIH的特征，2.4%重叠于PBC上出现急性AIH。<sup>116</sup>这些作者提到5例之后出现PBC的AIH。更近一些时候，从超过1400例PBC患者发现的8例患者被描述于PBC稳定后数年出现AIH。<sup>116</sup>

### **AMA阳性AIH**



在另外有典型AIH特征的患者检测到血清AMA的流行情况资料很少。这些资料可从对AIH患者进行组织学回顾取得，这些患者小胆管的病理学重叠于AIH背景之上。<sup>117</sup> 研究中, 在检查肝脏组织学时, 5例AMA阳性的患者（166例患者中）没有一例有胆管变化。AIH明显的患者有个案报道，虽然检测AMA阳性，<sup>118, 119</sup>但在进行长期随访时，这些患者并没有发展为PBC。<sup>120</sup>

很明显，对于PBC和AIH的自然史，还需要更好的长期分析。基于IAIH-G分数及其组成的治疗方案的效果还需要对照，因为只有如此，这些重叠特征的临床意义才能实现。

### PBC治疗

UDCA 13–15mg/kg/天是美国FDA批准用于PBC治疗的唯一药物。药物要逐渐加量，一般分两次给药。几项研究已经显示了这种情况下应用UDCA的益处。<sup>37–42</sup> 个体研究证明了肝脏生化改善的一致证据。有些研究延长随访也显示生存改善。<sup>38, 41, 42</sup> 其它信息来自合并资料以增加样本数量以便可以对治疗效果进行评估。<sup>42</sup> 一些meta分析对这些结果提出了疑问。<sup>121</sup> 通常这些meta分析包括有疗程短的研究及目前知道所用UDCA剂量并不合适的研究。<sup>122</sup>

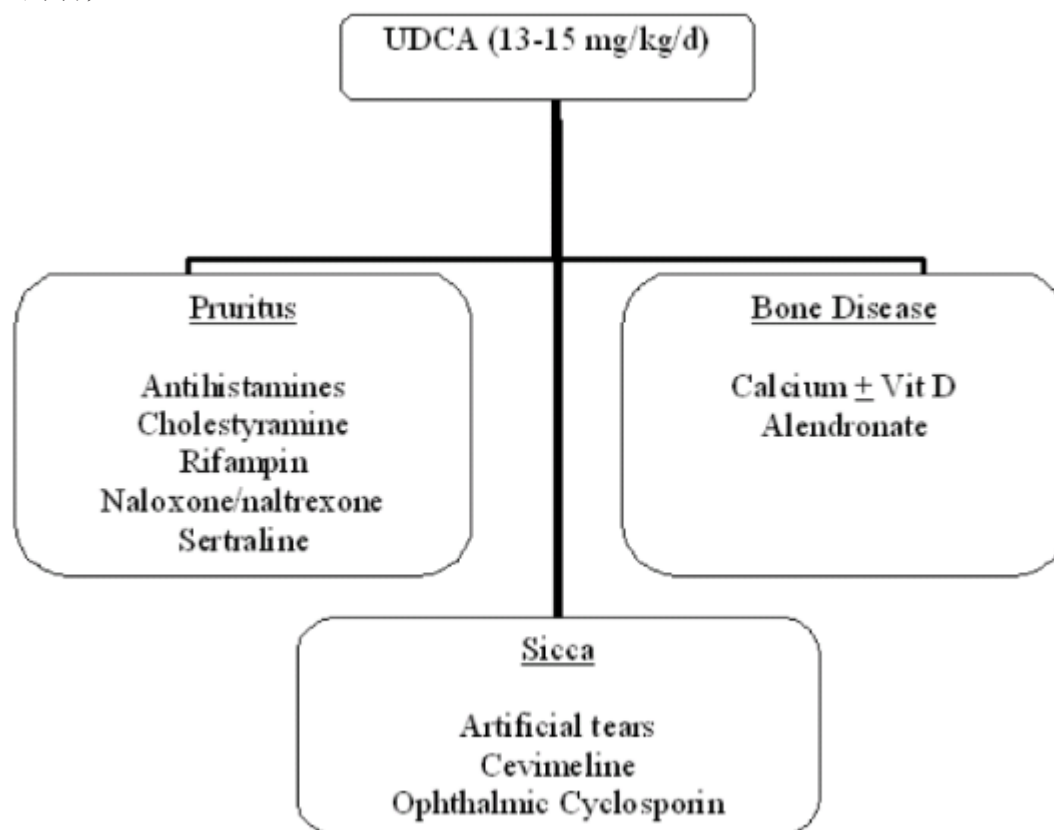


图2、UDCA的治疗

UDCA被广泛使用并已证实有减少这种疾病对肝脏移植需求的能力。<sup>123</sup> 该药可用于各期PBC患者，只要其肝脏生化存在异常。很多情况下并非为诊断PBC而行的肝脏活检以及活检的分期并不能决定是否要用UDCA，不过可能对制定治疗方案有影响。<sup>111</sup> 组织学分期早的患者一般对UDCA反应更好，不过即便是进展期患者也可以取得生存的改善或经过治疗避免对肝脏移植的需求。<sup>42</sup>

UDCA的剂量很重要。一项比较三种不同UDCA剂量的研究显示13–15mg/kg/天看起来在生化反应及成本上要优于5–7mg/kg/天的低剂量及23–25mg/kg/天的高剂量。还没有在PBC患者进行不同药物方案的直接对比。在正常志愿者进行的短期药物动力学研究提示不同的制剂生物学利用度有着本质的区别。<sup>125</sup> 消胆胺或其它胆汁酸结合多价螯合物可能

会干扰UDCA的吸收。一些抗酸药物也可与胆汁酸结合，因此这些药物要分开给药。有肝脏或肾脏疾病时不必调整药物剂量。可以肝脏生化值来进行监测，肝脏活检尚未用于监测。肝功的改善将在约数周内观察到，90%改善通常出现于6-9个月内。约20%的患者2年后肝脏生化会恢复正常<sup>126</sup>，5年会再有15%或共35%恢复正常。疗效可根据血ALP活力的反应或Mayo风险分数，后者由年龄、白蛋白、胆红素、PT及液体潴留的出现或消失决定。<sup>49, 127</sup>使用UDCA也会降低血浆低密度脂蛋白胆固醇水平、降低出现静脉曲张的风险并减慢组织学进展。不过，UDCA治疗方案不会改善疲乏、瘙痒、相关的骨病或所发现的与PBC相关的自身免疫特征。<sup>48, 55, 128, 129</sup>

对于反应不佳的患者，需要考虑患者的依从性、重叠的肝脏疾病或与胆汁多价螯合物如消胆胺或降脂树脂2号同时给药的问题。UDCA副作用轻微。有报道治疗第一年体重增加5磅，但不是进行性的。<sup>130</sup>大便稀和/或头发变细偶有报道。

其它药物也进行过试验，不过没有发现一个有益。这些药物包括苯丁酸氮芥、青霉胺、环孢霉素 A、皮质激素、硫唑嘌呤、麦考酚酸吗乙酯、沙利度胺、甲氨喋呤、马洛替酯和秋水仙素。<sup>131-141</sup>这些药物多已与UDCA合用过以观察是否可以进一步改善肝脏疾病。UDCA剂量加倍并加用秋水仙素、甲氨喋呤或水飞蓟素，没有发现赶上或超过单独用UDCA取得的益处。<sup>144-146</sup>布地奈德可能有益，不过也有争议。<sup>147</sup>贝特类也正在进行评估。<sup>148</sup>

### **用于治疗的食物和草药**

患者常常问及需要使用或避免的特定的食物。目前尚没有基于任何特殊的食物应该避免或者有益处的临床证据的特殊推荐意见。对于肥胖的患者及可能重叠脂肪性肝炎的患者，要尽可能使体重正常。还没有有关同时饮酒或药物风险的资料。

辅助性或替代性治疗很少进行过试验也很少正在进行试验。水飞蓟素曾与UDCA联用进行试验但很少有其它的益处。<sup>146</sup>有关其它草药制剂的临床安全性或有效性方面尚没有其它临床证据。

### **建议：**

**2. 肝脏酶学异常的PBC患者无论其组织学分期如何均推荐口服UDCA 13-15 mg/kg/day (Class I, Level A)。**

**3. 对于需要胆酸多价螯合剂的患者，UDCA应该于胆酸多价螯合剂摄入前或后2-4小时给予。(Class I, Level C)**

### **症状的处理**

#### **疲乏的处理**

疲乏可由多种因素引起；需要考虑其它因素而不仅仅是PBC。这些因素包括贫血、甲状腺机能减退、抑郁及睡眠障碍。还没有用UDCA治疗对PBC患者疲乏程度有影响的报道。5-HT神经传导的改变可能调节慢性肝脏疾病的疲乏，<sup>149</sup>不过，5-HT<sub>3</sub>的拮抗剂昂丹司琼并不会减轻疲乏。<sup>150</sup>选择性5羟色胺再吸收抑制剂盐酸氟西汀（百忧解）也不会改善疲乏。<sup>151</sup>

已有报道PBC患者疲乏和睡眠改变尤其是白天睡意过度之间的关系。<sup>152</sup>莫达非尼是一种用于治疗与换班有关的白天嗜眠的药物。<sup>153</sup>一项标签公开openlabel的研究支持莫达非尼可能会减轻PBC疲乏的初步观察结果。<sup>154</sup>以PBC-40问卷表进行评估时，与基线相比，莫达非尼100-200 mg/天可显著改善fatigue domain score。另外，莫达非尼可显著减少白天嗜眠。<sup>155</sup>到目前为上，还没有推荐的治疗方案用于PBC引起的疲乏。

#### **瘙痒的处理**

UDCA通常不会缓解瘙痒；因此，需要处方以特殊的抗瘙痒干涉。继发于胆汁郁积的瘙痒的治疗可以根据干涉的目标进行分类。

#### **自体内去除引起瘙痒的物质的治疗方案**

一般相信引起瘙痒的物质在肝内生成，排泄到胆汁并做为胆汁郁积的结果在组织中聚积。消胆胺是一种用于治疗高胆固醇血症的非吸收树脂；其它树脂包括考来替泊和考



来维仑。有一种共识认为消胆胺可改善许多PBC患者的瘙痒。<sup>156, 157</sup>推荐剂量为每次4g最大剂量16g/天，于UDCA前或后2-4小时给予。首选晨起用药。一般来说，消胆胺有良好的耐受性，虽然报道有些患者出现胃胀气、便秘和腹泻。还没有进行对照研究以评估考来替泊和考来维仑治疗胆汁郁积的瘙痒。<sup>158</sup>

对口服药物治疗没有反应的严重瘙痒患者已可行血浆中致瘙痒物质的分离操作，包括体外肝脏支持系统。<sup>159-161</sup>

### **利福平**

利福平是一种酶诱导剂，在几项临床研究中已用于治疗PBC患者的瘙痒。<sup>162-165</sup>一项研究中对胆红素低于3 mg/dL每日用1次150mg，如果胆红素为3mg/dL或更高则用150mg每日两次。

两项已发表的meta分析报道给予利福平可以缓解胆汁郁积性瘙痒。<sup>158, 166</sup>一项meta分析包括有4个临床试验共有57例患者参加，这些研究的质量不一。<sup>158, 167</sup>另一项meta分析包括共61例参加者，来自三个双盲随机化前瞻性研究和两项随机化对照交叉cross-over试验。<sup>166</sup>利福平较对照组可以缓解更高一部分患者的瘙痒，其优势比为15.2（可信区间5.2- 45.6，P=0.001）。利福平的副作用要认真予以对待，因为发生肝炎、肝衰竭、溶血、肾脏受损及药物代谢作用的改变与应用该药有关<sup>67, 164, 168</sup>；因此，如果应用利福平的话，严密且定期随访血液检查包括肝功和血细胞计数是必需的。利福平可能会消除5-HT重摄取抑制剂的抗抑郁效应，这些药物不应一起使用。<sup>169</sup>

### **阿片拮抗剂**

opioidergic tone药理学作用的增加与瘙痒有关<sup>170</sup>并可为阿片拮抗剂改善，这提示瘙痒是由阿片样受体介导的。<sup>171</sup>有证据表明胆汁郁积时opioidergic tone增加<sup>172</sup>；因此神经传导的改变可调节/介导瘙痒，阿片拮抗剂药物如纳洛酮应该减轻瘙痒。<sup>173-178</sup>一项meta分析包括了5个试验，三个试验了口服阿片拮抗剂(如纳曲酮和纳美芬)的效果，两个试验了静脉用纳洛酮的效果，所报道的参加者共84人。<sup>158</sup>阿片拮抗剂较对照干预措施看起来可显著减轻瘙痒。

阿片拮抗剂使用中的限制因素是应用此类药物时可出现阿片样停药反应<sup>173, 174, 176</sup> 阿片停药反应以腹痛、高血压、心动过速、鸡皮疙瘩、恶梦及人格解体为特征。<sup>174, 176, 179</sup>不可能预测哪些患者会出现阿片停药反应。临床经验提示严重瘙痒患者可能有更高的opioidergic tone，出现严重反应的风险可能更高。纳曲酮开始使用50mg可能较需要量要高，因此开始可每天给予1/4片(12.5mg)的较低剂量，以后每3-7天增加1/4片，直到瘙痒减轻。另外患者也可住院如以前报道的静脉注射纳洛酮，<sup>20</sup>继以口服纳曲酮并停用注射用药。如果出现阿片停药综合征体征，可以继续给予药物或者剂量保持不变，因为反应可能会自发性逐渐消失。<sup>180</sup> 纳曲酮的肝毒性并不常见不过已有报道；因此推荐进行肝脏生化学的随访。<sup>181, 182</sup>有失代偿期肝病的患者，纳曲酮代谢物会累积<sup>183</sup>；因此，需要减少用药量。随着肝脏疾病的进展，瘙痒会逐渐停止，所以这些病例中需要使用纳曲酮者并不常见。<sup>67</sup>长期使用阿片拮抗剂与慢性疼痛综合征有关。<sup>184</sup>

### **其它药物**

**5-HT拮抗剂。**5-HT系统参与疼痛伤害性刺激的神经传导，这用于评估昂丹司琼——一种用于治疗胆汁郁积瘙痒的5-HT<sub>3</sub>拮抗剂的基本理论。<sup>185</sup>在仅采用了主观方法学的研究中，据报道昂丹司琼8mg每日三次可减轻胆汁郁积引起的瘙痒；不过，来自采用了行为性方法学且包括有PBC的患者的研究数据则表明昂丹司琼对瘙痒仅有很小的治疗作用。<sup>186-188</sup>

**抗抑郁药。**有报道抗抑郁药包括选择性5-HT再摄取抑制剂有抗瘙痒作用。<sup>189</sup> 舍曲林(75-100 mg)有助于减轻瘙痒；其作用与抑郁的改善无关。<sup>190</sup>

**苯巴比妥。**以前曾用过苯巴比妥，不过有镇静作用且可引起齿龈增生。

**抗组胺药。**抗组胺药对胆汁郁积患者可能有非特异性抗瘙痒作用，这可能与其镇静特性有关。<sup>191, 192</sup>抗组胺药介导的镇静有助于患者睡眠，而瘙痒患者存在睡眠困难；不过，这类药物相关的粘膜干燥可能会限制其在PBC患者及干燥症状中的使用。<sup>192</sup>严重瘙痒患者有出现抑郁/压抑、自杀观念和行动的风险。这些患者可能需要入院注射(非胃肠道)给药治疗包括阿片拮抗剂。难治性瘙痒可以是肝脏移植的一个适应症。<sup>193, 194</sup>

#### **建议：**

**4. 有瘙痒的PBC患者初始应该采用胆酸多价螯合剂治疗(Class I, Level B)。**

**5. 胆酸多价螯合剂疗效不佳的瘙痒可用下列药物：**

**a. 利福平150-300 mg，每日两次(Class I, Level A)。**

**b. 口服阿片拮抗剂如纳曲酮每天50mg (Class I, Level A)。**

**c. 其它措施均无效时可试用舍曲林 (译者注：一种抗抑郁药) 每天75-100 mg (Class I, Level B)。**

#### **干燥综合征处理**

加强眼部护理的一般措施包括室内环境的湿化。人工泪液，干眼的初始化治疗包括羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素，当需要时可使用全天over the course of the day应用。<sup>195</sup> 环孢霉素 A眼膏是唯一批准用于干眼治疗的处方药物，在对照临床试验中与安慰剂相比可明显增加泪液的产生量。对于药物难治的病例，可行阻塞鼻泪管以防止泪液引流并联合应用人工泪液。<sup>196</sup>

在一例有严重症状的Sjögren综合征患者报道了有明显的PBC表现并有严重龋齿。<sup>197</sup>改善有干燥症状的患者口腔健康的一般措施包括定期看牙医、用水漱口、使用含氟牙膏、每天使用牙线及餐间避免食糖。咀嚼无糖口香糖及硬糖果可刺激唾液产生，使用油质唇膏可减轻口腔干燥。口腔干燥患者推荐使用唾液替代物。胆碱能药物如毛果(芸香)碱和西维美林经验性地应用于Sjögren综合征。<sup>198</sup>PBC患者的口腔干燥可有咽下困难，推荐增加唾液分泌及改善咀嚼过程的措施。<sup>199</sup>口腔念珠菌病可以是口腔干燥的一个并发症，需要特殊的抗霉菌药物。因为干燥综合征及有时出现食管动力紊乱，吞咽对食管有刺激作用的药片如补钾片、四环素或阿伦膦酸盐时必须加以训练。饮用充足的水分及保持起立姿势也值得强调。

阴道干燥可由干燥症状群引起。阴道湿润剂是有益的，不过不推荐常规应用阴道润滑剂，因为他们不是湿润剂。雌激素霜有着特殊的适应症应该在妇科医师指导下使用。皮肤干燥引起的瘙痒可使干燥症状群复杂化，对于已有胆汁郁积引起的瘙痒的患者有更进一步的负面影响。皮肤干燥可以用heavy增湿霜和油膏治疗。

#### **建议：**

**6. 眼睛干燥的处理包括以下内容：**

**a. 开始应该用人工泪液(Class I, Level C)。**

**b. 人工泪液无效的患者可用毛果(芸香)碱或西维美林 (译者注：一种M1受体激动剂) (Class IIa, Level B)。**

**c. 对其它药物无效的患者可以用环孢霉素 A眼膏，最好在眼科医师监督下用(Class I, Level A)。**

**7. 口干燥和咽下困难者用以下治疗方案：**

**a. 试用唾液替代物(Class I, Level C)。**

**b. 即便使用了唾液替代物患者仍有症状者可用毛果(芸香)碱或西维美林 (Class I, Level B)。**

## 8. 阴道干燥者可用湿润剂 (Class I, Level C)。

### **Sjögren综合征± CREST/Raynaud's**

一项cohort研究显示主要有两种自身免疫病会在PBC较年龄及性别匹配的人群明显更常见：*Sjögren's*综合征(±CREST [C-钙质沉着病，R-雷诺征，E-食管功能障碍，S-指端硬化和T-毛细血管扩张])和雷诺病。<sup>200</sup>几项报道提示PBC患者患自身免疫性甲状腺病的机会更多；不过，后者在一般人群中 also 常见（频率4%）。问题是乳糜泻在PBC是否可能因为与种族有关的遗传因素影响疾病的表现而更常见。

### **预防措施Care及其它问题**

2008年诊断的绝大部分PBC患者没有与肝脏疾病有关的症状。可以相信这些患者没有症状即意味着没有明显疾病。对于一个患者来说，没有症状就使得对PBC预防策略的重要性的认知上将尤其困难。策略不仅涉及到肝脏疾病的处理和后果也涉及到有关的疾病如干燥综合征、甲状腺病和骨骼疾病。

就肝脏疾病的进展来讲，同样的建议也适用于PBC患者及其它形式的肝脏疾病—避免过度饮酒、肥胖及吸烟。这些并存疾病均促进疾病的进展并可能使患者需要进行肝脏移植时处于不能被接受的风险中。

已知有肝硬化的全部患者均需被告知应用NSAIDs、苯二氮卓类及氨基糖苷类抗生素的风险。另外，还需告诉患者要告知所有其它医师尤其是外科医师和/或麻醉师：他们有肝硬化，因为低血压及随后用盐扩容可能有害无益。

### **一般建议**

#### **激素替代和妊娠**

雌激素会促进胆汁郁积，因此口服避孕药和补充雌激素可能诱发或加重瘙痒。与此相似，妊娠期间瘙痒可能会加重甚至在妊娠早期即出现，PBC患者在分娩后也可能无法完全缓解。

至于其它所有妊娠的肝硬化妇女，在血容量明显增加的第二个妊娠期的三个月（译者注：指妊娠第四个月到第六个月）检查曲张静脉是明智的。妊娠期应用β阻断剂是安全的。最好短期内第二次进行操作因为Valsalva动作（堵鼻鼓气法,Valsalva操作法）会促进曲张静脉出血。

#### **家庭成员筛查**

PBC患者家庭成员发病的风险增加，尤其是第一级女性亲属如姐妹和女儿。<sup>200</sup>筛查通常通过检查血清ALP水平进行，如果有升高则检查AMA。不过，筛查这些患者PBC的价值尚未确定。

#### **长期随访**

UDCA应该不确定时间的持续应用。应该每3-6个月定期监测肝功。这有助于发现少数继续发展AIH的患者。<sup>113-116</sup>甲状腺情况应该每年监测。对于Mayo风险分数>4.1的肝硬化患者，应该每2-3年行胃镜检查以评估曲张静脉。根据患者基线密度及胆汁郁积的严重程度，每2-4年应该评估骨矿物质密度。与此相似，有黄疸的患者应该每年监测脂溶性维生素水平。肝硬化患者及有PBC的老年男性应该每6-12个月行切面显像（常用超声）及甲胎蛋白水平来筛查肝细胞肝癌（表2）。

表2. PBC随访

- 每3-6个月检查肝功
- 甲状腺情况(TSH)每年检查
- 骨矿物质密度每2-4年
- 如果胆红素>2.0，每年检测维生素 A, D, K
- 如果有肝硬化或Mayo风险分数>4.1，每1-3年行胃镜检查
- 已知有或怀疑有肝硬化的患者检查超声或甲胎蛋白†

\*间隔时间根据上次EGD结果决定。



†血小板 $<140,000/\text{mm}^3$ 或Mayo风险分数 $>4.1$ 。

## 肝硬化相关的并发症

### 肝细胞肝癌

几乎任何形式肝硬化患者肝细胞肝癌的风险均增加。<sup>201-203</sup>建议肝硬化患者定期用切面显像加或不加甲胎蛋白6-12个月的间隔以筛查肝细胞肝癌。<sup>204</sup>对于没有进行肝活检的患者，如果血小板计数低、Mayo风险分数 $>4.1$ 。（<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel1.html>）或有曲张静脉的患者要考虑进行筛查。<sup>127, 205</sup>

### 门脉高压与静脉曲张

至于何时筛查PBC患者的静脉曲张合适证据不一致。一项研究报道以血小板计数 $<200,000/\text{mm}^3$ 、<sup>206</sup>另一项则以 $40,000/\text{mm}^3$ <sup>205</sup>做为曲张静脉可能出现的截断值。这些区别可能与结节再生性增生引起的非肝硬化性门脉高压比率的不同有关，这在第一个研究中可能更多见。另一项研究提示除非Mayo风险分数至少达到4.1，实际上曲张静脉永远不会发现。<sup>127</sup>PBC的静脉曲张出血的预防与其它门脉高压患者一样。一线治疗是口服非选择性 $\beta$ 阻断剂，虽然内镜下套扎的初级预防也可以考虑。

### 门脉高压的处理

做为胆汁性肝硬化的结果，PBC患者可以出现门脉高压，也可以出现于疾病的肝硬化之前期，或者与结节的再生性增生有关。<sup>207, 208</sup>PBC患者肝硬化时胃食管静脉曲张及静脉曲张出血的处理方法遵循AASLD发表的指南，<sup>209</sup>包括怀疑肝硬化诊断时的筛查性胃镜检查，通常也有血小板计数的降低或Mayo风险分数的增加。食管静脉曲张大的患者有应用非选择性 $\beta$ 阻断剂的适应症。<sup>209</sup>为预防出血风险高（红色征或樱桃红斑）的静脉曲张患者首次出血，推荐多次进行内镜下静脉曲张结扎以根除食管静脉曲张。指南建议：采用何种方法要根据当地专家的经验、资源及患者的选择来考虑。<sup>209</sup>

处于肝硬化之前期的PBC患者静脉曲张出血对药物和内镜治疗无效，这种静脉曲张出血提出了特殊的挑战，因为肝脏合成功能良好的患者不合乎原位肝移植的要求。在这种情况下，远侧脾肾分流术（不会使肝脏丧失血供）或TIPS可作为替代性治疗方法。远侧脾肾分流术与因治疗静脉曲张出血而行手术的PBC患者的肝脏功能衰竭的加速无关。<sup>74</sup>

## 与慢性胆汁郁积相关的并发症

### 骨质减少/骨质疏松症

与年龄及性别匹配的对照组人群相比，纤维化PBC患者骨质减少和骨质疏松症的风险明显高。<sup>77</sup>基线及每2-3年采用骨矿物密度检测规律筛查是合适的。至于所有绝经前、后女性，如果没有肾结石病史，每日供应钙（1500 mg/d）及维生素D（1000 IU/d）是可取的。进展期疾病患者应每年检测维生素D水平。在一项随机化对照试验中，与安慰剂和爱迪特（1-羟基-亚乙基-1,1-二磷酸）相比，认定为有骨质疏松症的患者，阿仑膦酸钠水合物显示可明显改善骨密度。与安慰剂相比，爱迪特是无效的，其它二膦酸盐类还没有在PBC患者进行试验。<sup>210-212</sup>激素替代治疗会在一定程度上改善骨矿物密度，不过考虑到其安全问题，这些药物很少使用。<sup>213</sup>

### 建议：

**9.如果需要的话PBC患者应该每日饮食中供应钙1000- 1500 mg及维生素D1000 IU 做为补充(Class I, Level C)。**

**10.如果患者有骨质减少且没有酸反流或已知的静脉曲张，应该考虑每周口服阿仑膦酸盐70mg(Class I, Level A)。**

### 高脂血症

所有慢性胆汁郁积肝病均可并发高脂血症。大部分来讲这对PBC没什么后果，回顾性研究提示PBC并高胆固醇血症患者心血管疾病的风险没有增加。<sup>87, 90, 214, 215</sup>UDCA会降低低密度脂蛋白胆固醇水平，且是the initial step。不过，如果也有脂质异常或心血管疾病家族史时，还是要根据脂质异常的方式适当的加以考虑用降胆固醇药物治疗。通

常并不需要降胆固醇药物，不过他汀类药物(3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A 还原酶抑制剂)对于需要治疗的患者是安全的即便是肝脏血清学检测异常时，<sup>216</sup> 贝特类在某些患者已安全的使用过<sup>217</sup>但其它的则没有。<sup>218</sup>

### **肝脏移植**

20世纪80年代中期，PBC是美国肝移植的主要适应症。而现在，最近的研究显示，过去的十年间尽管在美国完成的肝移植数量增加了，但需要移植的PBC患者的数量已降低了约20%。与此相对照，过去的这一段时间PSC患者肝脏移植的比率还没有发生变化，<sup>123</sup>因为尚有待于寻找有效的治疗方法。PBC患者进行肝移植的结果几乎较其它所有疾病都满意。移植后的前6个月骨质减少可能会加重，不过12个月后骨矿物密度回到基线，此后会得以改善。<sup>85</sup>阿伦膦酸盐是一种较依替膦酸二钠更为有效的治疗方法，<sup>219</sup>不过尚没有研究来证实任何治疗方法的长期有效性。目前，PBC在美国肝移植适应症中排列第六。进行肝脏移植的PBC患者20-25%经过10年会出现疾病的复发。幸运的是，复发PBC通常不影响长期的患者或移植物的存活。<sup>220</sup> 长期应用环孢素为主的免疫抑制治疗方案可能会减少PBC的复发。<sup>221</sup>加快PBC复发的风险因素包括他克莫司<免疫抑制药>治疗及供体高龄。UDCA可改善肝脏生化学，可能会延迟组织学进展，不过其对于复发疾病的自然史的影响尚需在随机对照试验中进一步研究。<sup>222</sup>肝脏移植会改善疲乏及瘙痒，但干燥综合征无变化，骨骼疾病开始会恶化之后改善，AMA可能持续存在或重新出现不过并不表示PBC复发。

**本更新版指南替代了发表于HEPATOLOGY 2000年4月号的上一版实践指南，本指南是与AASLD实践指南委员会合作的结果。委员会对手稿进行了广泛的同行评**

**议。AASLD实践指南委员会成员包括Margaret C. Shuhart、 M.D.、 M.S.、 (委员会主席)、 Gary L. Davis、 M.D. (联络员)、 Jose' Franco、 M.D.、 Stephen A. Harrison、 M.D.、 Charles D. Howell、 M.D.、 Simon C. Ling、 MBChB、 MRCP、 Lawrence U. Liu、 M.D.、 Paul Martin、 M.D.、 Robert S. O'Shea、 M.D.、 Nancy Reau、 M.D.、 Bruce A. Runyon、 M.D.、 Jayant A. Talwalkar、 M.D.、 MPH、 John B. Wong、 M.D.及 Colina Yim、 RN.M.N.**

**参考文献(略)**