

2015年欧洲肝病学会临床实践指南：自身免疫性肝炎

王绮夏, 蒋翔, 连敏, 张璐, 阎俐, 孙春燕译, 马雄审校
(上海交通大学医学院附属仁济医院 消化内科, 上海市消化疾病研究所, 上海 200000)

关键词: 肝炎, 自身免疫性; 欧洲; 指南

中图分类号: R575.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2015)12-2000-20

EASL clinical practice guidelines (2015): autoimmune hepatitis

WANG Qixia, JIANG Xiang, LIAN Min, et al. (Department of Gastroenterology & Shanghai Institute of Digestive Disease, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200000, China)

Key words: hepatitis, autoimmune; Europe; guidelines

自身免疫性肝炎(AIH)是首个经临床对照试验证实糖皮质激素是其有效治疗方法的肝脏疾病。然而50年后,AIH的诊断和治疗仍存在挑战,这主要是因为它是一个相对罕见且异质性较强的疾病。

和其他罕见病一样,针对AIH的临床试验所能纳入的病例数有限,并且制药企业也因非常局限的市场而对开发新药兴趣索然。患者的异质性和临床表现的多样性限制了对疾病的诊断和研究。AIH患者年龄谱非常广,首次发病年龄可从婴儿到八旬老人。AIH可表现为轻微的亚临床病程,也可急性发作,极少数患者可暴发急性肝衰竭。有些患者病情波动明显,可伴有自发缓解、急性发作和(或)持续性肝功能异常。AIH与许多肝脏疾病相关联,特别是胆汁淤积性肝病、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC, 现以更名为原发性胆汁性胆管炎)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC),同时也和药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎或病毒性肝炎相关联。上述情况又增加了AIH诊疗的复杂性。尽管如此,AIH的诊断和治疗仍取得了巨大进展。目前,经专科治疗的患者其生存率和生活质量都有较好的改善。

本临床指南目的是指导肝病科医生和全科医生对AIH的诊断和治疗。由于来自大型临床对照试验的数据有限,许多建议都只是基于一些专家的共识,因此本指南具有一定局限性。但也正由于这些专家大都有上千例AIH诊疗经验,并且也经过了欧洲肝病学会(EASL)和其他一些专家的审核,因此这些建议也非常具有参考性。此外,本指南不仅能提供诊疗意见,也总结了专家讨论中提出的一些重要问题。本指南建议的分级是基于GRADE证据质量分级系统(表1)。

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.006

收稿日期:2015-10-04;修回日期:2015-10-10。

作者简介:王绮夏(1984-),女,主要从事自身免疫性肝病方面的研究。

通信作者:马雄,电子邮箱:maxiongmd@163.com

表1 推荐意见分级

I	随机对照试验
II-1	非随机对照试验
II-2	队列研究或病例报告
II-3	多个时间序列研究、非对照试验
III	临床试验、描述性研究或专家权威意见

1 AIH的流行病学

AIH是一种慢性炎症性肝病,主要影响女性,以高 γ -球蛋白血症、循环中存在自身抗体、与人类白细胞抗原(HLA)-DR3或DR4相关、肝组织学表现为界面性肝炎、对免疫抑制剂治疗应答为特征。若不接受治疗,可导致肝硬化、肝衰竭甚至死亡。

AIH被认为是一种罕见疾病,欧洲地区患病率为(16~18)/10万。直至最近才有两项研究评估了AIH在人群中的发病率和患病率。值得注意的是,AIH在稳定人群中的患病率比之前报道的要高。例如,在阿拉斯加和新西兰原住民中AIH患病率分别为42.9/100 000和24.5/100 000。丹麦一项全国范围内的研究,评估了1994年-2012年AIH的发病率和患病率,共纳入1721例患者,提示AIH发病率随着时间推移明显提高。从1994年到2012年,丹麦AIH发病率几乎增加了一倍;至2012年,AIH患病率达到24/100 000(女性为35/100 000)。

AIH患病率和临床表现因种族差异而有所不同。阿拉斯加原住民AIH患者更多表现为黄疸,北美土著(第一代居民)比白种人(非第一代居民)AIH患病率更高且病情更严重。美国黑人比白人患者更易发生肝硬化,且治疗失败率和病死率均更高。墨西哥混血儿通常在初次评估时就表现为肝硬化,西班牙裔AIH患者生化指标和肝脏组织病理常表现为活动性肝硬化和胆汁淤积。亚洲患者和非欧洲地区白人患者预后较差。虽然这些结果来自于一些医学中心的回顾性研究,但它们均表明了AIH在不同种族中有着不同的临床类型和预后。这些差异可能反映了遗传倾向、当地的致病因素和(或)药物基因组学机制,但也有可能是复杂的社会经济因素造成,如卫生保健

差异、诊断不及时或其他一些危险因素。

推荐意见 1:欧洲地区 AIH 患病率为 (15 ~ 25)/100 000, 并且男性和女性患病率均有所上升(Ⅱ-2), AIH 可以影响所有种族和所有年龄层次的人群(Ⅱ-2)。

2 临床疾病谱

2.1 AIH 的临床特征 19 世纪 50 年代早期, 瑞典医生 Jan Waldenström 和 Kunkel 先后报道了一种新型慢性肝炎。这种慢性肝炎好发于年轻女性, 伴有关节痛、内分泌失调、皮纹、粉刺、高水平的免疫球蛋白以及肝脏中有较多浆细胞浸润。患者病程进展快, 通常可致命。1955 年, 红斑狼疮被发现与之相关, 因此 Ian Mackay 小组于 1956 年将之命名为“狼疮样肝炎”。但 10 年后该名称又被“自身免疫性肝炎”所取代。1990 年国际自身免疫性肝炎小组 (IAIHG) 正式将这种疾病命名为“自身免疫性肝炎”。

AIH 是一个临床表现、实验室检查和组织病理极为多样化的综合征(表 2)。因此, 急性或慢性肝炎患者, 特别是表现为高 γ -球蛋白血症或患有其他自身免疫性疾病的患者, 应仔细排查 AIH(表 3)。AIH 也可影响男性(男性患者约占 AIH 患者的 25% ~ 30%), 并且各个年龄层及种族均可发病。多数研究表明, AIH 在儿童或青少年时期及中年时期(40 ~ 60 岁)为发病高峰期。而最新研究显示老年 AIH 患者(>65 岁)数量增多。AIH 患者出现精神障碍症状如: 焦虑、抑郁等比例较高, 提示临床医师应适当关注患者的生活质量。

AIH 临床表现多样, 可为无明显症状, 也可症状极重, 类似于急性病毒性肝炎(表 2)。实际上, 25% 的 AIH 患者为急性起病, 临床表现和其他原因导致的急性肝炎类似。但急性 AIH 包含两种类型, 一种是慢性 AIH 急性加重(初发 AIH 时未就诊或误诊), 另一种是初发型急性 AIH(不伴有肝脏慢性组织学改变)。值得注意的是, 一些急性 AIH 患者 IgG 可表现为正常水平, 抗核抗体(ANA)和(或)抗平滑肌抗体(SMA)可表现为阴性或仅在病程稍后期才转为阳性, 因此临床医生可能不会考虑 AIH 这一诊断。对于这些患者, 可能需要采用灵敏性更高的自身免疫性肝病血清学试验。但这些急性 AIH 患者较少进展为肝衰竭。在急性肝炎和(或)急性肝衰竭时, 识别出 AIH 为原发病非常重要, 因为延误诊断会直接导致延误治疗; 及时应用糖皮质激素、免疫抑制剂可能使患者避免接受肝移植。

通常(约 1/3) AIH 患者临床表现为表 2 中一项或几项症状。闭经也较常见, 而皮肤斑丘疹和不明原因的低热罕见。体格检查可表现为正常, 也可表现为肝大、脾大、腹痛。进展为肝硬化时, 可表现为慢性肝病的症状和体征, 如肝掌和蜘蛛痣。肝硬化失代偿期则主要表现为门静脉高压导致的腹水、食管静脉曲张、脾功能亢进引起的血细胞减少, 甚至肝性脑病。

多达 1/3 的患者症状隐匿、病情进展缓慢, 诊断时无明显症状, 最终诊断通常建立在常规体检或由于其他原因检测出的无法解释的血清转氨酶升高的基础上。在这部分患者中, 约 1/3 成年患者和 1/2 儿童患者确诊时就已经表现为肝硬化。

这类患者无论有无症状, 总生存率均较低。部分急性 AIH 患者肝组织病理表现为慢性肝脏疾病, 提示他们病程中可能存在很长时间的亚临床期。实际上这为诊断带来了极大挑战, 因为疾病亚临床期往往先于症状期, 而急性发病后也可转入长时间的亚临床期。

根据检测的自身抗体, AIH 可被分为两个或三个亚型: AIH-1、AIH-2 和 AIH-3 型。AIH-1 型以 ANA 和(或) SMA 阳性为特征; AIH-2 型以 LKM1(少数为抗-LKM3)阳性和(或)抗 LC1 阳性为特征。这两个亚型差异如表 2 所示。

表 2 AIH 临床特征

特征	
易感人群	<ul style="list-style-type: none">任何年龄(通常青春期和 40 ~ 60 岁为发病高峰期, 也有相当部分患者 >65 岁)两性(女性: 男性约为 3:1)所有种族
起病时的临床表现	<ul style="list-style-type: none">临床表现多样, 从无症状到急性发作、病情严重均有大多数患者(约 2/3 患者)症状隐匿, 表现为无明显症状或仅有一个或多个非特异性症状: 疲劳、肝区疼痛、嗜睡、厌食、体质量减轻、恶心、皮肤瘙痒、黄疸和无关节炎表现的多关节疼痛(主要累及小关节), 有时症状发生可追溯至早几年AIH 急性起病(约 25% 的患者), 包含两种不同的临床类型, 一种是慢性 AIH 急性加重, 另一种是初发型急性 AIH(不伴有肝脏慢性组织学变化); 急性期通常伴有小叶中央静脉区周围坏死, 自身抗体或其他特征性表现可为阴性, 并非所有患者都对糖皮质激素应答良好1/3 患者因延误诊断, 不论有无症状, 确诊时均已经发生肝硬化
亚型	<ul style="list-style-type: none">AIH-1 型: 最常见, 90% AIH 患者为该型, ANA、SMA 或抗-SLA/LP 阳性; 与 HLA-DR3、DR4 和 DR13 相关; 可发生于任何年龄, 治疗失败者较罕见, 但停药后易复发, 大多数需长期免疫抑制治疗AIH-2 型: 10% AIH 患者属于该型。抗-LKM1(少数为抗-LKM3)和抗-LC1 阳性; 与 HLA-DR3 和 DR7 相关; 通常发生于儿童或年轻人, 起病急、进展快, 对免疫抑制治疗应答效果欠佳者常见, 停药后易复发, 一般需长期维持治疗AIH-3 型: 除 SLA/LP 阳性以外, 其余和 AIH-1 型非常相似; Ro52 抗体常为阳性。该类型患者病情可能更严重
体格检查	<ul style="list-style-type: none">取决于疾病所处的时期, 可完全无任何体征, 也可表现为慢性肝病和(或)门静脉高压症症状和体征
并发症	<ul style="list-style-type: none">AIH 患者进展为 HCC 的可能性比其他肝脏疾病低, 但也有发生, 并且与肝硬化相关, 因此对于肝硬化的 AIH 患者需严密监测25% 的患者发生药物相关并发症, 主要因为长期使用糖皮质激素、硫唑嘌呤毒性和(或)患者对药物不耐受

注: HCC, 肝细胞癌; HLA, 人类白细胞抗原; 抗-LC1, 抗肝细胞溶质型抗原 1 型抗体; 抗-SLA/LP, 抗可溶性肝抗原/肝胰抗原; 抗-LKM1, 抗肾微粒体 1 型

表 3 AIH 鉴别诊断

其他自身免疫性疾病
- 原发性胆汁性胆管炎
- 原发性硬化性胆管炎(包括累及小胆管的原发性硬化性胆管炎)
- IgG4 相关性胆管炎
慢性病毒性肝炎
- 慢性乙型肝炎伴或不伴丁型肝炎
- 慢性丙型肝炎
人类免疫缺陷病毒相关胆管病变
酒精性肝病
药物性肝损伤
肉芽肿性肝炎
血色素沉着症
非酒精性脂肪肝
$\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症
Wilson's 病
系统性红斑狼疮
Celiac 病

AIH-3 型以抗-SLA/LP 阳性为特征。AIH-1 型和 AIH-3 型的区别较少被报告,但一些研究者认为大多数 AIH-3 型患者病情更严重,需要终身免疫抑制治疗。这些分型的有效性仍存怀疑还需进一步探索。

2.2 AIH 的特殊临床特征和表现

2.2.1 AIH 的变异型以及胆汁淤积性肝病

一些 AIH 患者在临床表现、生化、血清学实验和组织学方面可同时或先后出现 PBC、PSC 样特征,同样 PBC/PSC 患者也可表现出 AIH 的特征。目前已有诸如“重叠综合征”、“自身免疫性胆管炎”、“自身免疫性硬化性胆管炎”等术语来描述 AIH 合并 PBC 或 PSC 的情况。

由于国际上对于变异型 AIH 缺乏界定标准,不同临床试验对象的特征有所差异,因此难以给出标准化建议。最近,一个国际性研究小组批判性回顾了“重叠综合征”,发现针对 AIH 诊断积分系统(简化诊断标准/复杂诊断标准)对于重叠综合征诊断敏感性较低。因此,不建议使用 AIH 评分系统对这些特殊类型 AIH 患者进行诊断。界面性肝炎是评估重叠综合征患者的一个重要因素。不论是否合并或潜在合并胆汁淤积性肝病,界面性肝炎的严重程度均是 AIH 样疾病活动度的重要衡量标准。

这些特殊类型病变的发病机制仍然未知,但它们明显不同于 AIH、PBC 或 PSC,而成为了一组独立的疾病。“重叠”体现了两种不同疾病混合存在。为了避免 PBC/PSC 患者接受不必要的糖皮质激素治疗后的副作用,这些特殊类型 AIH 不应被过度诊断。

2.2.1.1 同时兼备 AIH 和 PBC 特征 由于缺乏统一诊断标准,现报道 AIH-PBC 变异型的患病率有所差异,但一般认为 PBC 或 AIH 成年患者中约 8%~10% 为此变异型患者。“巴黎标准”常被用于诊断 AIH-PBC 变异型。符合下列至少两条可

诊断 PBC:(1)ALP ≥ 2 倍正常值上限(ULN)或 GGT $\geq 5 \times$ ULN;(2)抗线粒体抗体阳性;(3)肝活组织检查提示典型的胆管病变。符合下列至少两条可诊断 AIH:(1)ALT $\geq 5 \times$ ULN;(2)血清 IgG $\geq 2 \times$ ULN 或 SMA 阳性;(3)肝活组织检查显示门静脉周围或小叶间隔中重度碎屑样坏死伴淋巴细胞浸润。最新研究表明由 Chazouilleres 等提出的临床诊断标准对于 AIH-PBC “变异型”诊断有较高敏感性(92%)和特异性(97%)。2009 年 EASL 指南采纳了上述诊断标准,但强调必须具备组织学证据即中度到重度界面性肝炎表现。对于熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗效果较差的 PBC 患者需考虑此类变异型的可能,这些患者可能需要接受免疫抑制治疗。大多数患者 AIH 和 PBC 同时存在,但少数患者以 PBC 为主,或先表现出 PBC 相关特征。

2.2.1.2 同时兼备 AIH 和 PSC 特征 AIH-PSC 变异型在儿童和成年患者中均有发病,并且在年轻自身免疫性肝病患者中存在相当大的部分。但是 AIH-PSC 变异型的诊断标准较 AIH-PBC 而言更为不一致,故目前报道的患病率数据差异较大,估计约在 7%~14% 之间。胆管造影提示胆管改变是 PSC 诊断的主要依据,但需要与由广泛纤维化和再生结节或肝硬化继发的肝内胆管改变相鉴别。此外,磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)可能造成假阳性诊断。一些病例报告了肝内小胆管病变的 PSC(胆管造影正常)-AIH 变异型,但是约有 10% 的典型 AIH 患者,伴或不伴溃疡性结肠炎,组织学上可有胆管损伤的证据,因此该项诊断值得怀疑。在临床实践中,AIH-PSC 变异型诊断建立在胆管造影提示 PSC,生化、血清学表现强烈提示 AIH,组织学兼有 PSC 和 AIH 特征的基础上。兼具 AIH 和 PSC 特征的患者需接受免疫抑制治疗。

几乎一半的儿童 AIH 患者兼有 AIH 和硬化性胆管炎的特征,因此 Mieli-Vergani 小组将之命名为“自身免疫性硬化性胆管炎(AISC)”,这也提示对于儿童患者,进行 AIH 诊断时至少需要 MRCP 来检查胆管树(表 4)。目前,这种疾病可能只存在于儿童,在成年 AIH 患者中进行的前瞻性研究也显示为阴性结果,因此对于缺乏胆汁淤积证据的成年 AIH 患者不必要行 MRCP 检查。但是对于存在胆汁淤积证据的年轻 AIH 患者和接受适当免疫抑制治疗仍存在胆汁淤积的 AIH 患者,推荐进行 MRCP 检查以诊断可能潜在或并发的 PSC。

2.2.1.3 IgG4 相关 AIH IgG4 相关疾病是一类新发现的疾病。通常 IgG4 相关肝脏病变需要与伴有黄疸的 PSC 进行鉴别诊断。尽管有来自日本的病例报告,但还是缺乏对于它的确证。因此难以判断是否真正存在 IgG4 相关 AIH。

总之,目前来说,由于对于 AIH、PBC 和 PSC 病理发病机制的了解非常有限,对于“变异型”的定义和诊断标准非常模糊,只能依靠临床医生进行主观判断。自身免疫性肝病患者分类时,依据患者主要的临床和组织学特征归为 AIH、PBC 和 PSC,存在其他合并的免疫介导性肝病时,应被列为例如:PBC 兼具

表 4 AIH 的特征

特征	
特殊情况下的临床特征	<ul style="list-style-type: none"> 一些 AIH 患者兼有 PBC 和 (或)PSC 临床特点 (重叠综合征或变异型),但由于缺乏国际公认的诊断标准,诊断这类患者较为困难。目前诊断胆汁淤积需要通过检测 AMA 和胆道造影 (特别是儿童患者需考虑自身免疫性胆管炎) 孕妇也可发生 AIH,但更常见于分娩后。AIH 患者通常在孕期缓解,产后发作。AIH 孕产妇与胎儿发生并发症的风险与普通人群类似 AIH 样疾病可发生在因其他肝脏疾病进行肝移植后的患者中 (新发 AIH)
特点	<ul style="list-style-type: none"> 病毒感染后可发生 AIH (例如:HAV、EB 病毒、人类疱疹病毒 6 型、麻疹病毒)。对于已诊断为病毒性肝炎接受治疗后仍有不明原因持续性肝损伤的病例,应考虑 AIH 的可能 服用药物或中草药后可发生 AIH (药物诱发的 AIH,较难与 DILI 区分)。大多数病例为服用咪喹妥因和二甲胺四环素后,也可见于使用生物制剂 (TNFα 阻断剂) 和使用干扰素 α 治疗 HCV 后 在 AIH 患者一级亲属中并发自身免疫性疾病或免疫介导的疾病非常常见 (例如:桥本甲状腺炎 - 关联最显著和 Grave's 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、Celiac 病、脂膜炎、单神经炎、色素性荨麻疹、Sweet's 综合征、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) 一种罕见的 AIH 发生于 10%~18% APECED (或称为 APS-1) 患者中

注:TNF,肿瘤坏死因子;APECED,自身免疫性多内分泌病 - 念珠菌病 - 外胚层营养不良;APS-1,自身免疫性多腺体综合征 1 型

AIH 特征。此外,这些特殊类型的疾病因为患病率低而难以实施临床随机对照试验。但是,随着 PBC 或 PSC 兼具 AIH 特征的患者逐渐增多,需要制订出针对这些患者的恰当治疗原则。一般而言,此类患者需如 AIH 患者一样进行管理,因为未经治疗的 AIH 预后往往很差,而 AIH 通常对治疗应答较好。

2.2.2 DILI 和 AIH DILI 和 AIH 关系非常复杂,总体而言,有 3 种可能:(1) DILI 引起强烈的免疫超敏反应,表现类似 AIH;(2) AIH 患者发病几周前有用药史,并且停止用药后自发缓解,类似于 DILI;(3) DILI 引发 AIH (DI - AIH)。

这 3 种情况均有可能发生。由于 DILI 和 AIH 都可能由抗原激发的肝细胞特异性免疫反应介导,它们的临床和组织学特征重叠并不奇怪。但鉴别并研究这些情况对于 AIH 发病的影响十分重要。

药物诱发 AIH 的机制在替尼酸、双胍苯吡嗪这两种已经不再使用的药物中得到了较好阐述。药物通过肝脏代谢产生的活性产物与细胞色素 P450 (CYP450) 结合,其中替尼酸代谢产物与 CYP2C9 结合,后者代谢产物与 CYP1A2 结合,成为新生抗原被免疫系统识别。在现今仍然广泛使用的药物中,也有

报道咪喹妥因和米诺环素可以引起 AIH。药物诱发的 AIH 与经典 AIH 有非常相似的临床和组织学特征,但前者组织学炎症活动度低,并且可能并不需要长期免疫抑制治疗。

要从组织学上鉴别 DILI 和 AIH 仍然是一个较大的挑战。最新研究显示,在许多病例中,病理学家能通过二者肝组织损伤的差异鉴别 DILI 和 AIH。但由于 DILI 缺乏像 AIH 一样可靠的诊断依据,因此对于二者的鉴别诊断仍然较困难。药物引发的 AIH 样综合征约占 AIH 总数的 9%~12%。是否近期有诱发 AIH - DILI 相关药物的接触史是鉴别该类患者的重要因素。30% 的 AIH - DILI 患者可发生超敏反应相关的症状,例如:发热、皮疹和嗜酸性粒细胞增多,但这类患者通常无肝硬化证据。若治疗及时,重症 AIH - DILI 和重症 AIH 一样对高剂量糖皮质激素反应较好。有时临床医生只能通过随访来鉴别 DILI 和 AIH:DILI 停用糖皮质激素后不会复发,然而 AIH 患者在停用免疫抑制治疗几个月内普遍复发。一项临床试验严密观察了对于相关患者进行糖皮质激素治疗和逐步减量的情况,并且建议对于诊断不明的病例可尝试停药 (图 1)。

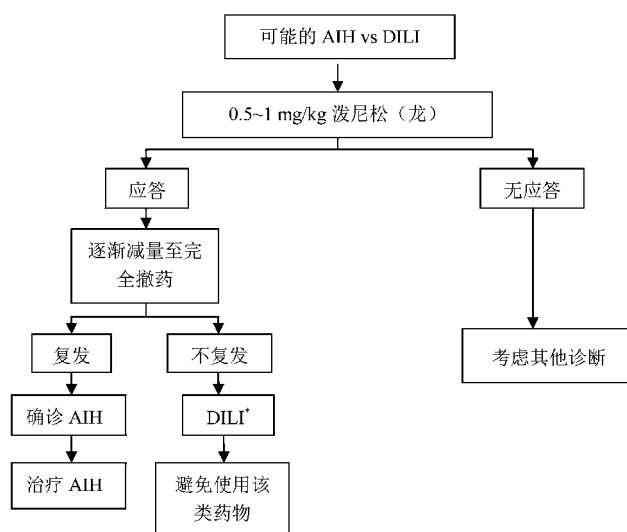


图 1 建议在诊断 AIH 时常规使用间接免疫荧光法和 ELISA 检测自身抗体 (包括 1 组 4 个自身抗体) 肝活组织检查对于证明肝脏炎症及对肝脏疾病进行分期和分级十分必要。* 建议长期随访以避免漏诊 AIH 的延迟性复发 (例如:每 6 个月随访 1 次,持续 3 年)

2.2.3 AIH 和妊娠 该疾病很少能够在孕期被明确诊断,但像其他自身免疫性疾病一样,在产后会出现明显的临床症状。确诊 AIH 的患者,可在孕期改善或者自行缓解,然而产后经常复发。该现象或许是由于分娩后的免疫重建所致。产后甚至妊娠期肝功能异常的鉴别诊断,尤其伴随 IgG 升高的高 γ - 球蛋白血症时,应考虑 AIH,妊娠各期均可发病。AIH 年轻女性患者在服用有效的免疫抑制剂后也可停经怀孕。并且,妊娠期间内服用免疫抑制剂通常能够顺利分娩。

2.2.4 病毒性肝炎和 AIH 已有很多可能的病例报道提出在

易感个体中病毒感染可能诱导产生 AIH。病毒表位和自身抗原表位之间的分子模拟支持病毒诱导性 AIH 的发生。另一方面,少数病例提示两种可能的诊断偏倚:(1)感染急性病毒性肝炎后,之前被忽略的 AIH 亚临床期患者可能得以确诊;(2)伴有高 γ -球蛋白血症的急性 AIH 患者会表现为血清病毒标志物假阳性。此外,一些丙型肝炎患者在接受干扰素治疗后可发展为 AIH 或出现 AIH 的特点,但急性 HCV 感染甚至病毒清除后都很少出现该现象。过去,很难鉴别 AIH 和慢性丙型肝炎,主要由于干扰素 α 免疫刺激的副作用,但非干扰素治疗方案的诞生使这一问题不再是临床难题:首先治疗 HCV 感染,若存在炎症性肝病,应考虑是否合并 AIH。

2.2.5 肝移植术后的新发 AIH 成人或儿童因其他疾病进行肝移植后,可能会发生 AIH 或 AIH 样综合征,这种情况称为新发 AIH,尽管曾有人建议其他的命名,如“肝移植后免疫性肝炎”、“移植后 AIH 样功能紊乱”或“移植后浆细胞性肝炎”,或许上述命名更为合适。因为移植后的肝细胞并非严格意义上的“自身”,故而该现象并不是严格的“自身免疫”。无论如何,及时意识到问题本质可避免移植后排异以及再次移植的可能,并且可以提高长期生存率。免疫抑制剂包括糖皮质激素和硫唑嘌呤,加量至真正 AIH 的治疗剂量可使患者获益。

2.2.6 相关的自身免疫情况 AIH 和很多被列出的自身免疫性或免疫介导的疾病相关(表4)。事实上,AIH 患者并发自身免疫性疾病很常见,并且可以并发所有已知的自身免疫性疾病。因此,初诊或定期随访时对 AIH 患者进一步筛查自身免疫性疾病,尤其是自身免疫性甲状腺炎是合理的。除合并免疫介导性疾病的患者以外,AIH 患者的一级亲属更易患病,因此需详细采集病史。详细的个人史和家族史有助于识别罕见 AIH 的变异类型,该类型是由于常染色体隐性基因变异所致,如:自身免疫调节基因突变导致的 APECED,也被称为 APS-1。该病以慢性皮肤黏膜念珠菌病、外胚层营养障碍和数个内分泌器官的免疫破坏为特点,主要导致甲状旁腺功能减退、肾上腺皮质衰竭和女性的性腺衰竭(表4)。

2.3 AIH 的并发症 AIH 并发症大体上和其他急、慢性进展性肝病相同。肝衰竭和感染是主要的急性并发症,并且可因免疫抑制治疗而加重。慢性病程中,尤其是未确诊或未充分治疗的患者主要出现肝硬化这一并发症。值得注意的是,在 AIH 相关肝硬化的基础上可发生 HCC,但 AIH 和其他引起肝硬化的病因相比导致 HCC 的风险较小(表2)。最近的大样本调查发现,AIH 患者肝内和肝外恶性肿瘤的发病率显著提高。丹麦、德国、荷兰、英国、美国和日本研究提示男性是一个特殊的危险因素,并且肝硬化的存在是导致 HCC 的先决条件,每年有 1%~2% 的肝硬化患者发展成 HCC。没有明确的关于 AIH 和肝硬化患者的监督建议,但是鉴于 HCC 的高风险,合理的推荐是每 6 个月做 1 次肝脏超声检查。

除了肝病并发症,还应注意长期服用免疫抑制剂所致的并

发症,这两种并发症是相关的。值得注意的是,5% 的患者会不可预测地发生肝外不同类型细胞的恶性肿瘤,其中非黑色素瘤皮肤癌是最常见的。或许这种风险主要是因为大部分患者长期服用免疫抑制剂所致。关于比较 AIH 患者与正常人群发生肝外恶性肿瘤风险的研究甚少。尽管如此,推荐对 AIH 患者常规筛查其他恶性肿瘤。

推荐意见 2:任何急性或慢性肝病患者,尤其是伴高 γ -球蛋白血症者,应考虑 AIH(II-2)。

推荐意见 3:由于未经治疗的 AIH 病死率高,故迅速及时的诊断非常重要(I)。

推荐意见 4:AIH 中约 1/3 的成人患者和 1/2 的儿童患者起病时就表现为肝硬化(II-2)。

推荐意见 5:AIH 可急性起病,也可表现为先前未经诊断的 AIH 急性恶化形式或新发急性 AIH,但没有提示慢性病变的组织学改变(II-2)。

推荐意见 6:AIH 与多种其他自身免疫性疾病均相关(II-2)。

推荐意见 7:所有诊断为 AIH 的儿童患者都应行(MR-)胆道造影以排除自身免疫性硬化性胆管炎(II-2)。

推荐意见 8:AIH 肝硬化患者应每 6 个月接受 1 次肝脏超声检查以筛查 HCC(II-2)。

推荐意见 9:建议对接受免疫抑制剂治疗的患者进行紫外线防护相关措施的宣教指导。在长期免疫抑制剂治疗后可考虑行非黑色素瘤皮肤癌的皮肤科专科监测(III)。

3 诊断检查和诊断标准

典型表现和排除其他慢性肝脏疾病的病因是诊断 AIH 的基础(表2、4)。AIH 的诊断标准和诊断积分系统由 IAIHG 专家于 1993 年编纂、1999 年重新修订,最近简化诊断积分系统的建立使得临床日常应用更为方便(表6)。

特征明显可提高 AIH 的诊断可能,应用已有的诊断标准(表5、6)可提高 AIH 诊断率。不幸的是,仍有相当一部分患者的诊断具有挑战性,需要 AIH 诊疗方面有丰富经验的肝病专家来评估。对于隐匿起病、进展平缓且没有明显症状的患者而言,诊断主要依赖于实验室检查。因此,诊断检查包括循环中非器官特异性自身抗体、多克隆高 γ -球蛋白血症、典型或非典型的肝组织学表现,以及排除病毒性肝炎标志物。组织学对于诊断而言必不可少。

3.1 实验室检查 该病典型生化表现为胆红素和转氨酶水平异常,可在(1~50)×ULN 之间变化,且通常是正常或稍微升高的胆汁淤积性肝酶指标。但 ALT 升高的程度并不能真实地反映 AIH 组织学上的严重程度。有意思的是,最近研究发现伴随着转氨酶的升高,AIH 患者的 GGT 水平也会升高,但 ALP 则不会,这一发现或许可以作为治疗结果的独立预测因子。通过观察该疾病的自然史波动,发现转氨酶和 GGT 甚至可自行恢复正常水平(自发生化缓解),尽管组织学上仍有持续炎症活动甚至重度炎症的依据。此类表面上的自行生化缓解或许

表 5 AIH 诊断标准的归纳总结,基于 1999 IAIHG 诊断积分系统

确诊 AIH	可疑 AIH
正常 α -1AT 表型	部分 α -1AT 缺失
正常血浆铜蓝蛋白水平	非诊断性血浆铜蓝蛋白/铜水平
正常铁和铁蛋白水平	非诊断性铁和(或)铁蛋白变化
无活动性甲、乙、丙型肝炎感染	无活动性甲、乙、丙型肝炎感染
每日酒精 <25 g/d	每日饮酒 <50 g/d
近期末使用肝毒性药物	近期末使用肝毒性药物
主要 AST/ALT 异常	主要 AST/ALT 异常
γ -球蛋白或 IgG 水平 $>1.5 \times \text{ULN}$	任何程度的高球蛋白血症
ANA、SMA、抗-LKM1,在成人中 $>1:80$,在儿童中 $>1:20$	ANA、SMA、抗-LKM1 在成人中 $>1:40$
AMA 阴性	其他自身抗体
肝组织学	肝组织学
中度至重度界面性肝炎	中度至重度界面性肝炎
无胆道损伤、肉芽肿或提示其他疾病的显著变化	无胆道损伤、肉芽肿或提示其他疾病的显著变化

表 6 IAIHG 的简化诊断标准

特征/参数	鉴别	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 -球蛋白水平	$>1 \times \text{ULN}$	+1
	$>1.1 \times \text{ULN}$	+2
肝组织学(肝炎证据是必要条件)	符合 AIH	+1
	典型 AIH	+2
	不符合	0
不存在病毒性肝炎	否	0
	是	+2

注:确诊 AIH: ≥ 7 ;可疑 AIH: ≥ 6 。* 自身抗体部分多项累计得分(最多得 2 分)。典型 AIH 组织学 = 以下每项特点均存在:界面性肝炎、汇管区及发展至小叶内淋巴细胞/淋巴浆细胞浸润、肝细胞穿入现象炎症活动时可观察到某一肝细胞活跃地渗透到另一个大的肝细胞中,出现肝细胞玫瑰花结样改变。符合 AIH = 存在淋巴细胞浸润的慢性肝炎表现,但缺乏典型 AIH 的所有特征;不符合 = 表现出其他诊断征象,如脂肪性肝炎

会延误诊断或诊断不足,是个重要的临床问题。因为疾病再发时出现明显症状可能是几个月或几年后,甚至是完全没有症状。这种疾病表现或许能够解释近 1/3 的患者在初次诊断时就已发生肝硬化的现象。

即使不存在肝硬化,AIH 近 85% 的患者出现血清 γ -球蛋白和 IgG 水平升高。但急性发病者中上述指标升高的现象较少,此类患者中 IgG 水平在正常范围内的相对较多(25% ~ 39%)。高 IgG 水平(IgA 和 IgM 通常是正常的)是 AIH 的特点。高 IgA 和 IgM 水平分别提示不同的疾病:酒精性脂肪性肝炎和 PBC。

应该强调的是, γ -球蛋白和 IgG 的正常范围很宽泛。这或许可以解释为什么一定比例的患者在确诊时 IgG 水平正常。大部分患者 IgG 水平高于正常值上限,并且治疗开始就明显下降,一些患者有时甚至可降至正常水平以下。鉴于这些患者原本 IgG 水平较低,虽然其 IgG 水平依然在统计学正常范围内,但已相对升高,从而可能延误初诊。治疗中 IgG 水平的下降似乎证实了该假设。事实上,在监测治疗反应和缓解效果时,免疫球蛋白的水平是重要且实用的标志。免疫球蛋白水平复常和炎症活动度改善有良好的相关性,虽然有时轻微炎症活动(肝炎活动指数 HAI:5 ~ 6)和 IgG 水平复常也会同时存在。转氨酶和 IgG 水平复常已被认为是完全生化缓解的诊断标志。

排除病毒标志物是 AIH 简化诊断标准之一,但是在病毒性肝炎高发率的国家会出现 AIH 和病毒性肝炎同时存在的现象。如果把排除病毒性肝炎看作是诊断 AIH 的先决条件,会在这些病例中造成 AIH 的漏诊和未治疗。通常,AIH 要比病毒性肝炎(乙型肝炎或丙型肝炎)进展更迅速且预后更严重,详细评估肝活组织检查以及肝脏自身免疫血清学检测有助于明确并存的两种肝损伤机制。非干扰素方案治疗 HCV 感染的应用使 AIH 合并病毒性肝炎的治疗变容易,在相对较轻的病例中,应首先治疗 HCV 感染,然后再评估肝病。

3.2 自身抗体 自身抗体是 AIH 的重要特征,并且是诊断检查中很重要的一部分。间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence, IFL)是一种很好的常规自身抗体检测方法,能够检测除了抗-SLA/LP 外的所有自身抗体(图 2)。该方法应在大鼠的新鲜冰冻肾脏、肝脏及胃组织的合成基质上进行。该组合可检测 ANA、SMA 和抗-LKM1,若抗-LKM1 阴性则可检测较少的抗-LC1 和抗-LKM3。同时,初步 IFL 筛查也可检测 AMA,从而有助于发现 AIH-PBC 及其他变异类型。阳性血清应不断提高稀释滴度直至检测不出。成年人中,IFL 方法阳性滴度应 $\geq 1:40$ 倍稀释。儿童中,当合并该疾病的其他实验室指标及临床特点时,ANA 或 SMA 1:20 滴度阳性和抗-LKM1 1:10 滴度阳性是诊断 AIH 强有力的证据。其他免疫学检查方法如 ELISA 或免疫印迹法也可以检测抗-LKM1、抗-LKM3、抗-LC1 这些自身抗体,并且是抗-SLA/LP 的唯一诊断实验,后者确切的靶抗原已在分子水平被确定并且已用于固相分析。

1 型 AIH (AIH-1)约占患者总数的 75%,ANA 和 SMA 是其标志物,但并非疾病特异性,抗原特异性及广谱滴度有较大异质性。AIH 时 ANA 在 Hep2 细胞荧光模型中通常为均质型,但颗粒型也并不少见。该自身抗体在 43% 的 AIH-1 患者中呈阳性,并且和多种抗原特异性相关,包括组蛋白、双链 DNA (15%)、核染色质和核糖核蛋白复合物。然而,尚没有单独的自身抗体或组合可特异性诊断 AIH,不同的 ANA 核型似乎与临床日常的诊断实践没有相关性。因此,AIH 的筛选阶段并不推荐使用 Hep2 细胞。SMA 对包括 F-肌动蛋白(F-actin)在内的多种细胞骨架分子产生反应,抗-actin 自身抗体在 AIH 患者中约有 41% 的阳性率。以肾脏切片作为 IFL 基质时,SMAvg

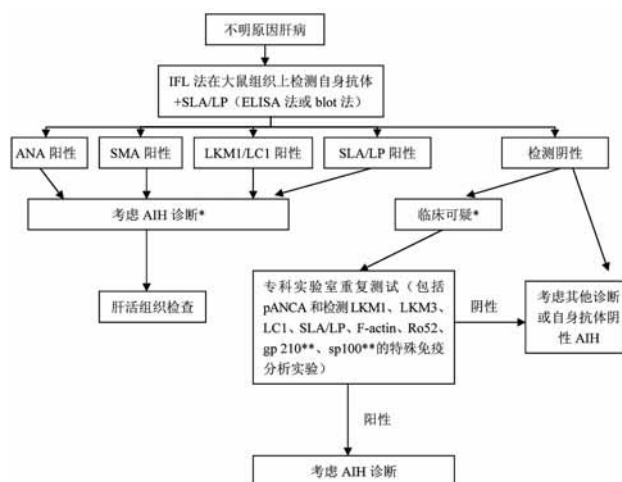


图 2 在怀疑 AIH 或 DILI 时的诊断流程图 * 检测提示 IgG 水平升高, ** 此类自身抗体对于诊断 PBC 高度特异

(血管/肾小球)和 SMAvt(血管/肾小球/肾小管)核型通常与 AIH 相关但并非疾病特异性的,它们与 F-actin 抗原性相关。诊断 AIH 时,SMA/抗-actin 抗体是适用的,可使用 ELISA 这一检测方法。但是,从检测方法上来说 IFL 要优于 ELISA 并且对检测 SMA 有最佳的特异性/敏感性。事实上,肌动蛋白并不是 AIH 特异性 SMA 唯一的靶抗原,因此 ELISA 会漏诊 20% 的病例。ANA 和 SMA 再次活动通常同时出现在血清中,提高了诊断强度。

抗-LKM1 和(或)抗-LC1 是 2 型 AIH(AIH-2)的血清学标志物。这两种抗体常同时存在,在 38 例 AIH-2 患者中,抗-LKM1 和抗-LC1 的阳性率分别为 66% 和 53%。不同于 ANA 和 SMA 的抗原异质性,抗-LKM1 的主要靶抗原已明确为 CYP2D6,抗-LC1 则是重组人亚胺甲基转移酶环脱氨酶(FTCD)。尽管有靶抗原的优势,但抗-LKM1 和抗-LC1 都不是疾病特异性的,因为该抗体已在小比例(5%~10%)慢性 HCV 感染的成人和儿童患者中被报道。CYP2D6 和 HCV 蛋白之间同源序列的存在是 HCV 患者抗-LKM1 抗体阳性的基础,这些患者从基因角度通过分子模拟机制对 AIH(主要 DRB1*07 阳性)易感。已发现抗-LKM1 抗体靶抗原和其他病毒蛋白的同源性。同样,已发现在因 Wilson's 病行肝移植术的受体在排斥反应后检测出抗-LKM1 抗体。

抗-SLA/LP 是唯一疾病特异性的抗体,因此有较高的诊断价值。目标抗原已确定为将 O-磷酸基-tRNA(Sep)转化为硒半胱氨酸基-tRNA(Sec)的合酶,专业术语是 SepSecS。上述发现推动了抗-SLA/LP 的商业检测(ELISA 和圆点试验法)的发展。抗-SLA/LP 在近 30% 的 AIH 患者中可检测到,普遍与常见自身抗体相关,并且通常与抗-Ro50 抗体相关,且有时是唯一能检测到的自身抗体。它与患者的疾病严重度和预后不佳有关,尽管预后的关联性尚未确定。

自身抗体的进一步检测可有助于诊断,尤其是对上述方法检测为阴性结果的患者。乙醇固定的人中性粒细胞中可检测

抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA),血清滴度 1:20 为阳性。非典型的 pANCA 抗体,起初被认为是 PSC 和炎症性肠病特异性的,也频繁出现在 AIH-1 患者中。最近证据表明其靶抗原位于核膜周围,因此有研究者将这类抗体称为核周抗中性粒细胞核抗体(p-ANNA)。该抗体阳性可增加 AIH 诊断的可能性,尤其是当其他自身抗体均阴性时。AMA 是 PBC 的特异性血清学标志物,偶尔会在经典 AIH 且无任何 PBC 证据的患者中检测到(8%~12%),提示可能并存或潜在 PBC。上述患者建议依据其临床表型分类并给予相应治疗。

自身免疫血清学在 AIH 的诊断检查中也存有缺点。事实上,尽管基于大鼠组织的 IFL 技术被 IAIHG 血清学委员会认定为是检测自身抗体最好的技术,但检测费时、需技术熟练的操作者且不能完全标准化。实际工作中,IFL 内部质检并不完善。商业基质虽可获得,但质量参差不齐。为延长使用期,这些基质通常被固色剂处理过,从而可导致背景着色增强,对荧光模式的解释形成潜在困难。

因此,除 IFL 外其他方法如 ELISA 已得到普遍应用。重组/纯化靶抗原(CYP2D6, FTCD, SLA/LP 和 F-actin)技术促进了这种转变。但是,作为 AIH 相关自身抗体的唯一初步筛查检测,使用 ELISA 方法并不恰当。虽然自身抗体(抗-LKM1、抗-LC1)的结果因其靶抗原已在分子水平被明确从而可与 IFL 方法等价,但目前尚无可用于检测 ANA 和 SMA 的特异性组合。图 2 提供了 AIH 时自身抗体检测的策略。

疾病过程中,自身抗体的滴度和特异性可发生改变,并且确诊时血清阴性的个体在之后病程中也可表达常见的自身抗体;事实上,可重复检测自身抗体从而更正疾病的诊断和分类。在成年人中,自身抗体滴度大致与疾病活动度、临床病程及治疗反应相关。除非临床表型显著改变,否则不需常规监测自身抗体。但儿童患者中,自身抗体的滴度是疾病活动度的有效生化标志,并且可用来监测治疗反应。尤其是抗-LC1 自身抗体和疾病活动性有很好的相关性,疾病缓解时滴度可明显下降(>50%)甚至消失,并且在复发时会骤然上升。

在 AIH 的诊断中,自身抗体的检测起着至关重要的作用。为了患者的最大利益,实验室研究人员和临床医生需提高包括疾病表现和肝脏自身免疫血清学在内的专业知识。检测必需是基于可靠的临床数据基础上,并且测试结果应以特定的临床术语来阐述。如此才能做出有据可依的决定,使血清诊断检查造福于患者。最后,并非所有实验室都能进行全面的自身免疫血清学诊断检查,能够进行全部检测的实验室对于充分评估患者病情非常重要,尤其是诊断不明的患者,其血清应送至上述质控实验室。

3.3 组织学 肝活组织检查是 AIH 诊断的先决条件。除了诊断,还可以指导治疗。除非禁忌证,否则均应在治疗前行肝活组织检查。当存在严重的凝血功能障碍时,尤其是急性/爆发性起病时,可使用经静脉法行肝活组织检查。即便在进展性凝血功能障碍的病例中,腹腔镜下行肝活组织检查也是安全的,并且可

能获得有助于诊断的信息。大量淋巴细胞为主的浆细胞浸润界面性肝炎(在门管区和实质交界处的肝炎)、肝细胞玫瑰花结样改变、肝细胞穿入现象(某一肝细胞活跃地渗透到另一个大的肝细胞中)和肝细胞肿胀和(或)固缩凋亡是 AIH 的典型标志。浆细胞在界面区和贯穿肝小叶较为丰富,但是在炎症浸润中缺乏浆细胞(34% 的病例)也不能排除诊断。然而,尚没有能够诊断 AIH 的形态学特点。界面性肝炎并非疾病特异性的,药物相关性的、病毒性的或免疫介导性的疾病也可存在这一特点。

小叶性肝炎、桥接坏死和大块坏死都是炎症严重活动的标志,一般很少出现,但也是组织学表现的一部分,并且在急性起病时会发生。特征性组织学改变是全小叶性肝炎(肝脏实质坍塌),尤其是在急性起病时所做的肝活组织检查,近似于药物诱导性肝炎。另外,坏死也会发生在小叶中央(第 3 区),类似于急性中毒性损伤。美国国立卫生研究院急性肝衰竭研究小组最近提议将这些组织学损伤作为 AIH 呈现肝衰竭的一组诊断标准。因 AIH 诱发的急性肝衰竭特点包括门管区淋巴滤泡的出现、富含浆细胞的炎症浸润和中央静脉周围炎。从急性起病患者的连续性肝活组织检查中可发现从小叶内肝炎到界面性肝炎的转变。这些现象提示小叶中央的损伤模式或许在活组织检查漏诊,之后在疾病发展中被观察到的 AIH 早期组织学表现。AIH 时可以出现其他的损伤如:肉芽肿、胆管炎、脂肪变性或脂肪肝,若这些损伤较明显,则会降低 AIH 诊断的可能性。10% 的病例中提到过胆管的炎症性淋巴细胞浸润现象,但此类个体通常缺乏 PBC 的临床、血清学和免疫学特点,并且作为经典 AIH 的患者对激素治疗有反应。诊断时,可存在不同程度的纤维化,并且约 1/3 的患者已形成肝硬化。腹腔镜下的大体评估可提高肝硬化 1/3 的检出率,这主要是由于 AIH 肝硬化的巨结节特性可导致忽视新生小叶之间的纤维间隔进而得到肝活组织检查假阴性的结果。有趣的是,坏死性炎症活动的组织学特点及 AIH 严重性通常并不和疾病的生化活动度相符。肝活组织检查可为预后和治疗提供信息,如肝硬化可影响到免疫抑制剂种类和剂量的选择,定期筛查并发症如食管静脉曲张和 HCC。高度推荐有经验的肝脏病理学家来阅片,并且遇到疑难病例时需与临床医生共同讨论。病理学家应该借助 HAI 来评估炎症活动度,在治疗和随访过程中定量评估和监测炎症状态。尽管非侵入法评价纤维化和炎症的手段在不断提高,但大部分研究只限于 HCV 领域,很少有关于 AIH 的数据,从而限制了这些方法在 AIH 中的临床应用。尤其是瞬时弹性超声成像,主要是由于疾病进展阶段坏死性炎症活动的干扰以及纤维化相邻等级的重叠。最近提出的针对炎症活动性和纤维化严重性预测的非侵入性诊断积分,是以 AIH 日常实验室参数为基础,在治疗过程中监测疾病活动的实用工具。但尚不能替代肝活组织检查,尤其是在诊断时。

3.4 诊断评分标准 IAIHG 已于 1999 年提出一套针对 AIH 各种临床表现、实验室和组织学特点的全面评分系统。这套评分系统最初目的是界定临床试验的 AIH 同源队列,而非个体

诊断 AIH 之用。目前已在多篇文献报道中被验证,尽管设计为评价临床试验样本间可比性的研究工具,如今却越来越多地用于临床实践中,以帮助诊断那些病情特征很少或表现不典型而未被确诊的患者。评分标准参照的典型表现见表 5。该评分系统的缺点在于其复杂性以及无法持续地将 AIH 与胆汁淤积性综合征区分开。2008 年 IAIHG 针对日常临床实践提出简化评分标准。简化评分标准基于以下 4 点:IFL 或 ELISA(适用于抗 SLA/LP 抗体)方法检测的自身抗体阳性、血清 IgG 滴度、典型或符合疾病特征的组织学特征以及病毒学标志物阴性(表 6)。相比于之前的修正评分系统,简化评分系统的敏感度降低(100% vs 95%),但是诊断特异性(73% vs 90%)和准确度(82% vs 92%)更高。部分研究指出,简化评分标准适用于 AIH-PBC 变异型患者。简化评分标准并没有对糖皮质激素治疗应答情况进行评分,因为其最初目的在于为患者的初始治疗提供指导,故无法获得治疗反应方面的资料。简化评分系统在其他情况或并存其他免疫性疾病的患者排除 AIH 诊断时有用,但也有可能因此排除掉非典型病例。因此,有必要进行评分标准的回顾性研究以确证上述结论。

总而言之,简化评分标准便于使用,对于日常临床实践是很好的工具,在缺乏诊断“金标准”的情况下,临床医生应视诊断评分表为诊断 AIH 的辅助工具。特别是部分急性或暴发性起病的 AIH 患者可能不符合标准诊断,这种情况下诊断需特别注意。急性或暴发性 AIH 以症状急性发作常伴有急性肝衰竭为特征。诊断挑战是缺乏广泛认可的 AIH 定义及表型特征所致。事实上,25%~39% 的急性 AIH 患者的血清 IgG 水平正常,而 9%~17% 外周血自身抗体阴性。这类患者中更高比例的正常水平 IgG 可能与炎症过程短有关。肝活组织检查对急性起病的 AIH 患者很有必要,尽管这类患者很少有典型组织学表现,最显著的改变多为周围性坏死。目前为止,急性起病 AIH 使用评分系统的相关文献报道较为少见。在一个 70 例暴发性肝衰竭患者的临床研究中,使用修正评分系统的有 40% 符合 AIH 诊断,而使用简化评分系统后仅有 24% 符合诊断。在另一个纳入 55 例急性/暴发性发作病例的研究中,使用修正评分系统时 91% 可考虑 AIH 诊断,而应用简化评分系统后诊断率仅有 40%。因此,对这类患者如何使用诊断评分系统有待进一步深入的前瞻性研究。

推荐意见 10: AIH 是一个临床诊断。确诊 AIH 有赖于自身抗体阳性、高 γ -球蛋白血症以及典型或符合疾病特征的组织学改变(Ⅱ-2)。

推荐意见 11: 血清 IgG 水平升高,尤其对于非肝硬化患者而言,是 AIH 的典型特点。单独 IgG 升高,而未见 IgA 和 IgM 升高的情况,更加提示 AIH(Ⅱ-3)。

推荐意见 12: 血清 IgG 或 γ -球蛋白水平正常并不能排除 AIH 诊断。一旦开始治疗后,大部分患者 IgG 水平可下降(Ⅲ)。

推荐意见 13: 外周循环的非器官特异性抗体在大多数 AIH 患者中存在。根据自身抗体的不同将 AIH 分成不同亚型:(1)

AIH-1[ANA和(或)SMA阳性];(2)AIH-2[LKM1、LKM3和(或)LC-1阳性];(3)AIH-3(SLA/LP阳性)。不同亚型对临床的提示意义目前尚不明确(II-2)。

推荐意见14:IFL推荐用于检测ANA、SMA、LKM和LC-1。免疫学检测(ELISA或蛋白质免疫印迹法)推荐用于检测SLA/LP。检验方法及临界值应在报告标明(III)。

推荐意见15:肝炎的组织学表现是AIH诊断的先决条件,应在初始诊断时有所体现(II-2)。

推荐意见16:AIH的形态学改变并没有特异性,但组织学存在界面性肝炎、周围性坏死、淋巴细胞穿入和肝细胞玫瑰花结样改变可提示AIH可能。病理学家读片时,应指出观察到的上述特点,并对疾病进行分级(肝炎活动指数)和分期(II-2)。

推荐意见17:急性起病的AIH可出现周围性坏死,在组织学表现上与DILI无法区分(II-3)。

推荐意见18:IAIHG的简化评分系统(2008)通过考虑对治疗的应答反应,可用作日常临床实践的有效工具(II-2),修正评分系统(1999)可帮助诊断某些疑难病例(II-2)。

推荐意见19:成年患者出现AIH和胆汁淤积的检查结果时应考虑行(磁共振)胆管造影以排除硬化性胆管炎的可能(II-3)。

推荐意见20:诊断初期和随访中可观察到AIH与胆汁淤积性肝病共存,当患者有胆汁淤积的表现时,应进行PBC及PSC的诊断学检查(II-2)。

4 AIH的治疗

AIH的治疗目标是获得完全缓解并防止肝病的进一步发展,这就需要对大部分患者进行永久的维持性治疗,或(仅在少数患者中)在撤药后诱导获得持续缓解。

目前的免疫抑制性治疗方案多数基于1970年-1980年发表的研究。这些研究认为,未经治疗的中重度AIH(肝活组织检查示汇合性坏死的、AST水平 $>5 \times \text{ULN}$ 、 γ -球蛋白水平 $>2 \times \text{ULN}$)预后较差,而免疫抑制治疗可显著改善肝功能,减轻症状并延长生存期。由于这些研究早于HCV被发现之前,因此很可能是纳入了合并丙型肝炎的患者。

对于无明显症状、肝活组织检查示轻度坏死性炎症活动的老年患者,进行免疫抑制治疗的益处尚无法评价,因为其治疗终点及治疗管理仍存争议(图3)。治疗带来的副作用、不给予治疗时疾病可能从无症状进展到有症状的风险以及对完整的长期治疗的应答效果,这些都是在制订治疗方案时应权衡的因素。据文献报道,未经治疗的轻度患者10年生存率可达67%~90%;而在一项无对照研究中,无症状患者未经治疗的生存期与接受免疫抑制治疗者相同。因此,决定不治疗的决策需得到正视,尤其是存在糖皮质激素相对禁忌证时。此外,AIH患者可能发生自行缓解。但是需要指出的是,未经治疗的AIH患者会有一个波动性、不可预测的发病行为,而且相当比例的无症状患者会在疾病随访期内进展为出现临床症状,而且也可能进展至肝衰竭的终末期肝病状态,甚至发生原发性肝癌。此外,由于AIH是一终身性疾病,进行性肝纤维化可能需数年才

具有临床表现,因此对于目前已发表的评估病情较轻患者的免疫抑制治疗益处的观察性研究,也许存在观察时间太短或纳入观察例数太少的问题。病情波动的特点、亚临床期疾病进展的风险,都使得对病情较轻、尚未治疗的患者进行常规的监测非常重要,包括肝功能随访以及时发现ALT及IgG水平的升高或波动(图3)。有症状及进展期纤维化或肝硬化的患者,都应该进行治疗,因为这与病情预后呈负相关。此外,进展期纤维化和肝硬化患者经成功治疗后肝纤维化疤痕缓解的病例也有报道。就AIH进展性的本质以及免疫抑制治疗的有效性而言,委员会推荐所有活动期患者都应进行治疗。

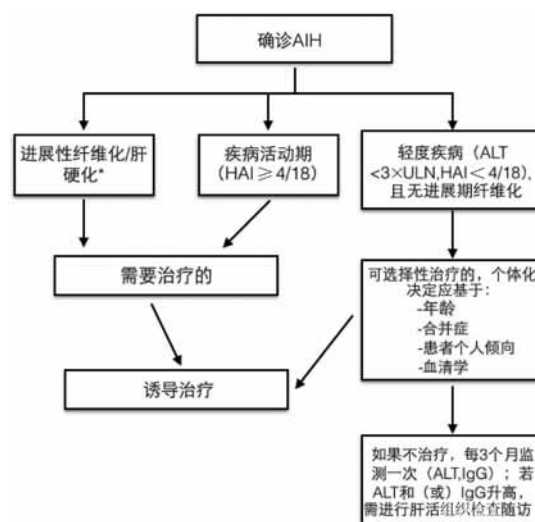


图3 基于基线评估的是否开始激素治疗的逐项决定的治疗流程图 例如,1例有活动期疾病(转氨酶升高 $>3 \times \text{ULN}$, $\text{HAI} > 4/18$)的患者需要治疗。*对于提示处于失代偿期肝硬化,除非肝活组织检查高炎症评分,一般不再进行激素治疗

推荐意见21:AIH的治疗目标是获得生化和组织学的完全缓解,以避免肝脏疾病的进一步发展(II-2)。

推荐意见22:AIH患者的治疗管理包括早期识别肝外表现及相关自身免疫性疾病,并且对疾病特异性以及治疗相关的并发症定期监测(III)。

推荐意见23:所有活动性AIH患者都应及时治疗(I),治疗剂量应根据疾病活动程度而定(III),(自发)缓解的患者可能不需要进行治疗,但应密切随访(每3~6个月1次)(III)。

4.1 诱导缓解(图4) 糖皮质激素联合或不联合硫唑嘌呤治疗的生存益处,在1960年-1970年的多个对照试验中都已报道。1971年,Cook等对泼尼松(龙)单药治疗的生存获益与安慰剂进行比较,病死率有显著差异(14% vs 56%)。这一结果1年后被梅奥诊所的研究再次证实。梅奥诊所的研究是比较泼尼松(龙)单药治疗(起始剂量60 mg/d,4周内逐渐减量至20 mg/d),硫唑嘌呤单药治疗(100 mg/d),联合治疗[泼尼松(龙)起始剂量30 mg/d,逐减至10 mg/d维持剂量,联合硫唑嘌呤50 mg/d]以及安慰剂组,生存获益在泼尼松龙单药治疗组与泼尼松(龙)硫唑嘌呤联合治疗组2组间相似(病死率:

6% vs 7% vs 41% 安慰剂组),联合方案的副作用也更少(44% vs 10%)。经过 18 个月积极泼尼松(龙)治疗后 75% 患者组织学缓解,但通常比临床和生化表现缓解晚数月出现。这个临床试验又进一步说明硫唑嘌呤单药治疗作为诱导治疗,可导致更高病死率(36%)。Murray - Lyon 等也报道单用硫唑嘌呤治疗相较于泼尼松(龙)有更高的病死率(24% vs 5%)。

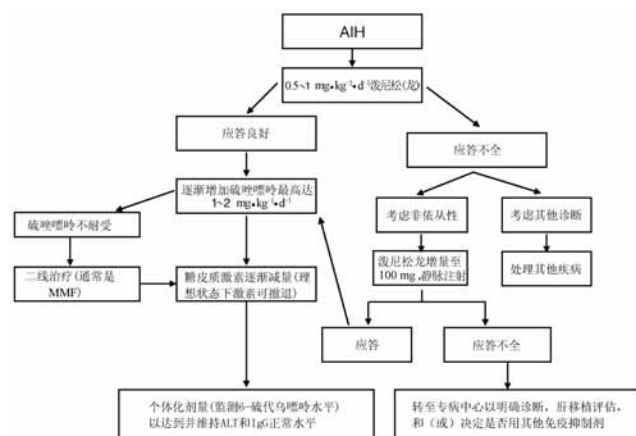


图4 AIH 的治疗策略 治疗需诱导缓解和延长的维持治疗。通过糖皮质激素获得诱导,硫唑嘌呤可加作激素治疗的备用策略。实验室的治疗终点是获得 IgG 和 ALT 水平的正常。MMF,吗替麦考酚酯

给予滴定剂量泼尼松(龙)(起始剂量也是 60 mg/d)的治疗策略以保持血清转氨酶 $< 2 \times \text{ULN}$, Summerskill 等证实相较于固定剂量的治疗方案(起始剂量 60 mg/d,在 4 周内逐渐减量至 20 mg/d),临床症状和生化指标控制方面作用相似,而严重不良反应事件明显较少。但是,组织学缓解率在 24 及 36 周后仅有 25% 和 30%。1982 年, Tage - Jensen 等的研究再次证实泼尼松龙单药治疗相较于硫唑嘌呤单药在诱导缓解上的优势。

尽管这类早期研究有其限制性(当时尚无 HCV 检测手段),它们还是提供了不可忽略的证据,即泼尼松(龙)/硫唑嘌呤联合治疗不仅有更高治疗有效率,且副作用更小。尽管泼尼松(龙)单药治疗和泼尼松(龙)/硫唑嘌呤联合治疗被认为效率相当,联合硫唑嘌呤治疗可能更推荐作为一线方案,特别是对于容易发生副作用的患者,如绝经后妇女、情绪不稳定者、已有骨质疏松者、脆性糖尿病者、控制不佳的高血压或肥胖者。此外,年轻女性患者常常担心激素治疗引起的体质量增加和痤疮等副作用,可能影响依从性和治疗结果。对此,有必要提出切实办法以保证最佳长期结果。文献推荐的剂量方案可参见表 7。建议合并恶性肿瘤、血细胞减少、巯基嘌呤甲基转移酶(TPMT)缺乏(见下文)以及妊娠患者谨慎使用硫唑嘌呤,对于上述患者,应针对个体情况进行风险-获益分析(见下文)。

美国肝病学会(AASLD)及英国胃肠病学会(BSG)指南也有推荐经典的泼尼松(龙)/硫唑嘌呤方案。除此之外,多个专病中心也提出若干细微的修正并用于临床实践。更高剂量的泼尼松(龙)(高达 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)联合硫唑嘌呤的治疗方案

表7 成年 AIH 患者推荐的治疗方案(假设体质量为 60 kg)

周数	泼尼松(龙)(mg/d)	硫唑嘌呤(mg/d)
1	60(=1 mg/kg 体质量)	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100
6	20	100
7+8	15	100
8+9	12.5	100
从第 10 周起	10	100

被报道能更快的将无肝硬化患者的血清转氨酶水平降至正常。由于转氨酶在治疗早期未下降以及治疗后无法降至正常都是治疗成功的负提示因子,这一方案似乎很有前景。是否能将这一方案应用以得到更好的长期结局以及是否适用于所有患者,这都是需要进一步证实的问题。

另一个合理的策略是延迟硫唑嘌呤的起始时间,而以泼尼松(龙)单药治疗开始。延迟应用硫唑嘌呤(通常约 2 周左右)对 AIH 患者的治疗管理会有用,因为一方面它可以帮助减轻诊断的不确定性,另一方面也避免了诊断的两难困境,即无法将硫唑嘌呤诱导的肝毒性与原发性治疗无应答相区分。尽管硫唑嘌呤的肝毒性不常见,但在进展期肝病中会增加其肝毒性的概率。通常来说,AIH 治疗由应答指导,治疗方案也应根据患者的治疗反应及耐受程度而个体化制订。建议诱导方案参见图 4。

治疗目标在于获得完全生化和组织学缓解。对于能快速应答的患者,即转氨酶降至完全正常且 IgG 回落到正常范围者,通常不需要进行肝活组织检查获得组织学缓解证据,因为此时肝脏存在显著炎症而需增加免疫抑制剂剂量的概率极低。随访肝活组织检查,正如任何有创性操作一样,应在需要通过该操作得到治疗方案上改进时进行;特别是对于免疫抑制治疗应答不是很理想的以及因治疗发生副反应的患者时。在这类患者中,疾病进展的风险需与治疗(可能)引起的副反应相权衡,而进行疾病评分能对此有所帮助。正在进行的研究提示 Fibroscan(肝纤维化弹性测试)能用于随访复查中。肝脏硬度增加可能由于炎症细胞浸润和水肿伴随的疾病再活动,也可能是由于纤维化的进展(或两者兼有)。

在一项前瞻性随机双盲Ⅲ期试验中,针对无肝硬化的患者,以 6 个月的布地奈德(9 mg/d)和硫唑嘌呤($1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)联合治疗为试验组,对照组是传统的泼尼松龙联合硫唑嘌呤方案。相较于泼尼松(龙)(起始 40 mg/d,逐渐减量至 10 mg/d)/硫唑嘌呤($1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)组而言,布地奈德/硫唑嘌呤组使血清转氨酶降至正常的发生率更高,副作用更小,而且治疗终点上更有优势。获得完全应答且无糖皮质激素特异副反应的概率在布地奈德组是 47%,而在泼尼松龙组是 18.4%。然而,该研究缺乏有关组织学和长期随访的资料。对照组的缓解率很低,且显著低于之前报道的文献,推测与泼尼松

(龙)组固定的减量日程及低剂量有关。由于试验组的布地奈德在观察到应答前使用剂量很高且治疗是根据应答指导的,而对照组则不是,因此试验存在偏倚。尽管如此,该试验还是显示了布地奈德治疗 AIH 的有效性。AIH 患者应用布地奈德有效的结论也见于其他小型病例报道中,但同时也有治疗失败的报道。

对于一个特定的患者,是否使用布地奈德应权衡可能的治疗益处、治疗力度和长期有效性的不确定性。布地奈德有90%的肝脏首过效应,因此不应用于肝硬化或有肝前性分流者,因为这类患者不能有效地肝脏首过代谢,副作用风险高。此外,还应考虑到是否有并发肝外免疫介导性疾病,因存在这类疾病加重的可能性。布地奈德(9 mg/d)联合硫唑嘌呤可用于首次治疗的无肝硬化的早期患者以及有高风险发生糖皮质激素副作用的患者。然而,当前对布地奈德治疗的剂量减少方案所搜集的经验总结匮乏。由于布地奈德半衰期短,目前并不清楚减量至2次/d(6 mg/d)或1次/d(3 mg/d)是否可行,或仍继续3次/d的给药方式,然后逐渐减量到3 mg/d到2 mg/d乃至1 mg/d。

推荐意见 24:泼尼松(龙)作为初始治疗,两周后加硫唑嘌呤是目前推荐的 AIH 一线治疗方案(I),泼尼松(龙)的起始剂量在 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 之间。起始剂量越高,诱导缓解越快,但是激素相关副作用也越大(II-2)。

推荐意见 25:当胆红素水平低于 6 mg/dl ($100 \mu\text{mol/L}$)时,理想情况是在激素使用两周后,可开始应用硫唑嘌呤。硫唑嘌呤起始剂量是 50 mg/d ,之后可视毒性反应和应答情况逐渐增加,最高可达 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的维持剂量(II-2)。

推荐意见 26:AIH 的治疗应由应答指导,治疗方案提倡个体化(III)。

获得完全的临床表现、生化及组织学缓解且在撤药后维持无需治疗是最好的治疗终点。然而,大部分患者很难达到这一理想终点。对于80%~90%的患者,免疫抑制治疗后转氨酶能及时改善。在近20%患者中,规范免疫抑制治疗后能获得持续的停药缓解(中位随访期超过6年)可能与停药前执行严格的终点标准有关(见下文)。原发的免疫抑制无应答者只见于极少数 AIH 患者,无应答(或极慢应答)时应仔细重新考虑诊断或对治疗依从性重新评估。值得一提的是,年轻的非高加索患者,以急性或暴发性起病,肝组织见汇合性坏死的,其治疗失败的风险会增加。肝衰竭患者以及治疗过程中未见血清胆红素水平及 MELD 评分改善者,推荐尽早考虑肝移植,若不进行移植,这类患者的病死率极高。对于无肝衰竭但治疗无应答的患者,推荐提高剂量或改变治疗方案(详见特殊患者人群)。

推荐意见 27:无法完全应答时应重新考虑诊断或对治疗依从性重新评估(II-2)。

推荐意见 28:对于应答不理想的患者,重新确认诊断和治疗依从性后,应增加泼尼松(龙)和硫唑嘌呤的剂量或考虑其他药物(详见特殊患者人群)(II-2)。

推荐意见 29:急性重症 AIH 患者应尽早静脉内给予高剂量糖皮质激素($>1 \text{ mg/kg}$)。7 d 内无改善者应列入紧急肝移植名

单(III)。

4.2 治疗撤药(图5) AIH 大部分患者对基于激素的免疫抑制治疗应答良好,血清转氨酶能降至正常范围内。转氨酶和 IgG 水平完全正常是 AIH 患者的治疗目标,因为持续转氨酶升高可能提示:(1)治疗撤药后的复发;(2)肝组织的炎症活动;(3)进展至肝硬化;(4)预后不良。

组织学缓解通常比血生化降到正常出现得晚。目前并无最佳治疗持续时间的明确证据。然而,治疗应持续到获得组织学缓解,因为 ALT 正常的患者仍可见残留的界面性肝炎,而这提示病情复发。血清转氨酶水平和 IgG 水平都降到正常可能提示组织学缓解。

治疗应持续至少3年且在血清转氨酶和 IgG 水平完全降至正常(生化解)后再持续至少24个月。治疗时间越长,复发概率越低,因此值得考虑。对于起病严重而对诱导治疗耐受力差的患者,建议终止治疗前进行肝活组织检查,可发现是否存在纤维化进展和复发的组织学表现。对于有持续组织学活动的患者($\text{HAI} > 3$),不建议停止免疫学治疗,因为其复发是肯定的。最新文献报道 $\text{ALT} < 1/2 \times \text{ULN}$, $\text{IgG} < 12 \text{ g/L}$ 时高度提示可成功获得治疗撤药。治疗撤药的临床试验应逐步减少免疫抑制剂的用量并且对患者进行严密监测。在治疗维持期或减量过程中出现 AIH 复发,应增加免疫抑制剂剂量且取消其完全撤药的可能(图5)。

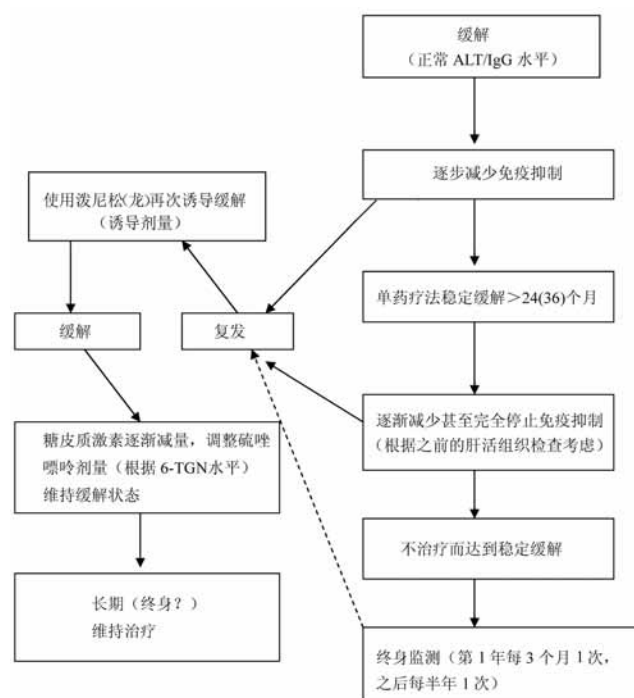


图5 已经达到缓解的 AIH 患者随访 注意:不使用药物而达到缓解的 AIH 很少见并且多数患者不能达到

疾病复发在治疗撤药期是常见的(50%~90%),通常发生于停止用药的前12个月内。然而,延迟性复发也可发生,由此应重视对患者的终生定期监测,即便是未进行免疫抑制治疗

的患者。复发是重新出现 $ALT > 3 \times ULN$ (根据 IAIHG 标准), 而有些患者也可表现为轻度的 ALT 升高, 伴或不伴 IgG 水平上升。 ALT 升高具有高度提示意义, 因此通常不建议为证实复发而进行肝活组织检查。容易复发的患者通常也与以下相关: (1) 对免疫抑制治疗应答较慢; (2) 血清转氨酶和 (或) 血清球蛋白及 IgG 水平持续升高; (3) 肝组织残留的活动性炎症; (4) 更短的治疗疗程。对于有明确 (且可避免的) 诱发因素的患者, 复发相对少见。

复发的治疗应与起始治疗相同, 即泼尼松 (龙) 和硫唑嘌呤, 而且和初始治疗一样有效。然而, 治疗撤药后密切监测发现早期复发可用少量的免疫抑制剂从而重新获得完全缓解。重要的是, 多次复发的患者更易发生副作用, 且预后不佳。因此, 已发生一次复发的患者建议长期的治疗, 必要时甚至是永久维持治疗。

推荐意见 30: 生化缓解的定义是血清 IgG 和转氨酶降至正常水平。组织学缓解是组织学显示正常组织或极轻度的肝炎 ($HAI \leq 4$) (II - 2)。

推荐意见 31: 免疫抑制治疗应持续至少 3 年, 且在血清转氨酶和 IgG 降至正常后至少持续 2 年 (II - 2)。

推荐意见 32: 对于未获得生化缓解的患者, 不应停止治疗。获得生化缓解超过 2 年者, 建议在停药前行肝活组织检查。组织学显示持续炎症活动者 ($HAI > 3$), 也不应停止治疗 (II - 2)。

推荐意见 33: 只有极少数患者无需维持治疗而能保持缓解状态。治疗撤药的临床试验需要患者与医生紧密合作。复发最常见于治疗停药后的前 12 个月内, 但也可在多年后出现。因此患者应在停药后接受密切监测, 甚至终生随访。 IgG 水平的升高通常先于复发时转氨酶的升高 (II - 2)。

推荐意见 34: 疾病复发或波动加重时的治疗可能需给予和起始诱导方案相似的糖皮质激素剂量。越早发现复发, 就可使用越少剂量的免疫抑制剂以重新获得完全缓解 (II - 2)。

推荐意见 35: 接受充分免疫抑制剂治疗但在停药后复发的患者, 或在给予充足剂量的治疗维持期发生复发的患者, 都建议终生接受免疫抑制治疗 (II - 2)。

4.3 维持治疗 在重新开始治疗而未获得临床和实验室缓解前, 硫唑嘌呤剂量应增加至 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 与此同时, 泼尼松 (龙) 逐渐减量。硫唑嘌呤随后应持续使用, 作为长期维持治疗。就避免糖皮质激素副作用及复发而言, 一项硫唑嘌呤单药治疗 ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 作为维持治疗的研究结果很鼓舞人心, 且在 1 年的维持治疗后无复发, 中位随访期 67 个月内缓解率达 83%。在用硫唑嘌呤维持治疗时, 应检测患者是否有血细胞减少症。尽管存在争议, 还是有可能提高恶性肿瘤发生的风险。在一小型观察硫唑嘌呤停药后中位期为 5 年的研究中, 50% 的患者在中位期为 7 年时复发。硫唑嘌呤方案的主要优点在于避免使用糖皮质激素及其带来的长期副作用。

另一选择方案即尽可能用最低剂量泼尼松 (龙) 以维持血清转氨酶在正常水平内。低剂量泼尼松 (龙) 的主要优点在于

可避免给育龄期女性应用硫唑嘌呤以及其理论上可能致癌和致畸风险。使用硫唑嘌呤或泼尼松 (龙) 作为维持治疗, 应将可能需终生使用的风险和益处充分告知患者, 至于选择何种维持治疗方案以获得缓解也要因人而异。需加以考虑的因素包括: 肝脏疾病的阶段、发病起始的严重程度、诱导治疗的耐受能力、骨密度测量、相关疾病和风险因素以及患者年龄。

推荐意见 36: 轻度 AIH 及对硫唑嘌呤不耐受者, 可考虑泼尼松 (龙) 单药治疗 (II - 2)。

推荐意见 37: 在其他所有患者中, 应首选硫唑嘌呤 (或吗替麦考酚酯) 的非糖皮质激素单药治疗为维持治疗方案。维持治疗的剂量应调整至可将转氨酶和 IgG 维持在正常水平的稳定缓解状态。泼尼松 (龙) 撤药后的复发率可通过加用硫唑嘌呤来降低, 后者剂量最高可达 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (II - 2)。

4.4 治疗过程中的监测 初始接受泼尼松 (龙) 和硫唑嘌呤联合治疗的患者在最初 4 周内必须监测基线临床及实验室指标。由于糖皮质激素需逐渐减量, 所以监测的间隔可延长至 1~3 个月。由于 AIH 达到完全缓解后依然可能频繁出现加重或复发, 故而患者需终身监测随访。复发通常在停药后 12 个月内发生, 停药后的患者需密切随访。维持治疗的过程中, 患者需每 3~6 个月复查一次。

4.5 硫唑嘌呤甲基转移酶 (thiopurine S - methyltransferase, TPMT) 缺陷 TPMT 是一种参与硫唑嘌呤代谢过程的酶。硫唑嘌呤在体内先转变为 6 - 巯基嘌呤 (6 - MP), 这一中间代谢产物随后在肝脏内进一步转变为 6 - 硫鸟嘌呤、6 - 硫尿酸或 6 - 甲基巯基嘌呤。TPMT 能够催化 6 - MP 转变为无活性的产物, 因而检测其基因分型或测定其活性在某种程度上有助于预测硫唑嘌呤对患者的毒性。

硫唑嘌呤的免疫抑制和抗炎活性通过 6 - 硫鸟嘌呤核苷酸 (6 - TGN) 来实现, 6 - TGN 也具有骨髓抑制毒性。6 - MP 转变成 6 - 硫尿酸的过程受到影响时会导致更多的 6 - MP 向 6 - TGN 转化, 从而增加硫唑嘌呤的毒性。低 TPMT 活性与多种基因相关, 最普遍的是 *3A 等位基因。*3A 基因纯合子引起的 TPMT 完全缺失很罕见 (0.3%), 同时伴有极低的酶活性以及因大量 6 - MP 活性代谢产物积聚而引起的严重毒性。尽管如此, TPMT 的基因分型在预测硫唑嘌呤的毒性时会出现不同的结果。这可能归因于旁路代谢途径, 可变的外显率以及可能存在的底物对 TPMT 活性的诱导。因此, 通过测定 TPMT 的活性或基因分型来判断患者是否会发生硫唑嘌呤相关的副作用并不可靠。对硫唑嘌呤不耐受的患者也可能表现出正常或接近正常的 TPMT 活性。

此外, 有研究报道在炎症性肠病患者中, 这一毒性能够通过使用小剂量硫唑嘌呤同时严密监测血中代谢产物来避免。约 10% 的患者为低活性基因的杂合子, 表现为中等程度的酶活性。对 AIH 患者而言, 无论杂合子基因型还是 6 - MP 代谢产物水平对于预测硫唑嘌呤的效果和毒性均不太可靠, 患者的血细胞减少大多由肝硬化所致。

然而,基于 TPMT 缺陷患者使用硫唑嘌呤的潜在严重不良后果,硫唑嘌呤在安全性和保障性上的权重要比争论是否推广 TPMT 检测更为重要。因此,条件允许的情况下,建议 AIH 患者在接受硫唑嘌呤治疗前先检测 TPMT。对于 TPMT 缺陷者可使用泼尼松(龙)单药治疗或稍低剂量泼尼松(龙)加 MMF 的联合疗法。由于 TPMT 缺陷者更易出现硫唑嘌呤的毒性反应,因此所有接受硫唑嘌呤的患者即使接受过 TPMT 活性检测,也都应严密监测。

推荐意见 38: TGN 检测可有助于指导硫唑嘌呤用量并检测可能存在的依从性。若 TGN 未能被检测出,可能因代谢改变或顺应性不佳所致。高 TGN 水平提示药物毒性可能较大(II-2)。

5 特殊病人群体

5.1 孕妇 对于 AIH 稳定期的患者,常常涉及到受孕及怀孕的问题。相关介绍性文献也越来越多。在英国国王大学医院 1983 年-1998 年住院的患者中,共有 18 人怀孕,总妊娠次数为 35 次;活产数 31 例,其中出生时伴异常者仅 2 例。有 4 例患者在妊娠期间病情加重。此外,还有 4 例患者于分娩前 3 个月内病情加重。在同一医院进行的另一项扩大研究中,53 名妇女共 81 次妊娠,其中约 41% 的妊娠是伴有肝硬化背景下发生的,约 61 例(75%)怀孕发生时患者需接受针对 AIH 的治疗,75% 的患者正在接受药物治疗。这些患者中,约 27 例接受泼尼松(龙)单药疗法(平均 10 mg/d,剂量范围在 2.5~40 mg),7 例接受硫唑嘌呤单药疗法($1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),25 例接受硫唑嘌呤($1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)加泼尼松(龙)(平均 5 mg/d,剂量范围 2.5~20 mg)联合治疗。此外,还有 1 例接受他克莫司(2 mg/d)联合泼尼松(龙)治疗。在这些用药的患者中,46 例(74%)已在怀孕前按照各自的治疗方案病情稳定 1 年以上。

此项研究中,患者的活产率(LBR)为 73% (59/81),20% (12/59)出现早产,6 名婴儿(11%)需要进入婴儿特别护理病房(SCBU)。受孕时已存在肝硬化的患者中,LBR 更低且需要进入 SCBU 的婴儿数更多。母亲发生并发症的比率为 38% (31/81)。妊娠过程中 33% (26/81)的患者出现疾病活动性加重。9 例妊娠患者(11%)在分娩过程中或分娩前 12 个月内发生严重不良事件(死亡或需要肝移植),分娩过程中或分娩前 3 个月出现肝功能失代偿,存在肝硬化的患者中这一现象更为普遍。母亲治疗与否对 LBR、终末期事件发生率、流产率或妊娠期无明显影响。潜在 AIH 的出现更容易发生于未接受治疗的患者或是在怀孕前 1 年内发生过疾病加重的患者。出现妊娠期相关病情加重的患者更容易发生肝功能失代偿。重要的是,除了原先的报道之外,没有更多的新生儿异常被报道出来。

在德国的一项调查中,约有 42 例女性 AIH 患者怀孕。其中 11 例出现不良反应,4 例发生严重并发症。这些无法解释的不良反应与血液中存在的抗 SLA/LP 和抗 Ro/SSA 抗体有关。21% 的患者在妊娠期间出现病情加重,而 52% 的患者则在产后出现。在一项针对 63 例 AIH 孕妇的调查中,研究者观

察到行剖宫产手术的比率增高,而死产率或胚胎畸形的发生率无明显增加。

在所有这些大型调查中,妊娠期患者使用硫唑嘌呤与不良结局发生之间并没有明显联系。在一项有关炎症性肠病(IBD)患者的研究中,硫唑嘌呤或 6-MP 在妊娠期的相对安全性也已经被确定。一项评估 IBD 女性患者使用别嘌呤醇后的荟萃分析发现,低出生体质量、早产、先天性畸形的优势比分别为 1.01 [95% 可信区间(95% CI): 0.96~1.06], 1.67 (95% CI: 1.26~2.20) 和 1.45 (95% CI: 0.99~2.13)。对于男性,先天性畸形的优势比为 1.87 (95% CI: 0.67~5.25)。

因此,怀孕过程中持续不间断使用这一药物看起来是正确的。此外,在一项小样本研究中,14 例患者在妊娠过程中减少了免疫抑制剂的用量,分娩之后(死产 1 例)12/14 的患者很快出现 AIH 病情加重。

AIH 也可能首次出现在妊娠期或(更常见地)产后期。其检测结果应当与未怀孕的患者同样对待分析。总体来说,目前现有的大型研究支持在妊娠期对标准的免疫抑制治疗[泼尼松(龙)/硫唑嘌呤]作最小程度的调整这一用药策略,以便能够最大程度地减少妊娠期及产后期疾病发生的风险。同样地,神经钙蛋白抑制剂(CNI)疗法也值得适当的关注,尽管关于正在进行的妊娠期 CNI 使用确切数据仅来源于接受肝移植的患者群体。

在受孕前或妊娠期间是否需要减缓免疫抑制治疗这一最终决定需要基于对患者本身和妊娠所做的评估风险而定。毫无疑问,已发生肝硬化的患者无论是在妊娠期还是分娩后 1 年内发生肝脏相关不良事件的风险极大,因而这一群体需要在此期间严密观察。尽管硫唑嘌呤和 6-MP 被美国食品药品监督管理局认定为 D 类药品,但仍被证实具有相对的安全性。相反,MMF 虽然和硫唑嘌呤同属 D 类药品,但却具有更高的致畸风险,因而需在患者考虑怀孕前就撤药并完全避免接触。

目前,关于在 AIH 和免疫抑制状态下的母乳喂养相关资料报道很少。能够得到的数据来源于在其他情况诸如 IBD 和风湿病中的研究。硫唑嘌呤和 6-MP 尽管有微量的代谢产物存在于母乳中,但似乎不会引起喂养的婴幼儿出现并发症,基本上并不影响母乳喂养的安全性。

推荐意见 39: 得到控制的 AIH 不是妊娠及哺乳的禁忌证(II-2),硫唑嘌呤加(或不加)泼尼松(龙)的治疗应继续(II-2)。妊娠前 3 个月,特别是分娩后,病情可轻度加重,可能需要暂时增加免疫抑制治疗(II-2),MMF 禁用于妊娠期患者(II-2)。

5.2 儿童

正如在“AIH 的流行病学”一节提到过的,AIH 可以发生于各年龄段和各种族中,并且更年期和青少年期的患者群体也在不断增加。儿童期 AIH 的治疗原则和成人相似,只是多了一些限制。两者治疗指征相似。多项大型研究显示,儿童患者临床表现的进展比成人更为迅速。这一现象与同时合并其他自身免疫疾病、诊断不及时和遗传易感性是否相关目前尚不明确。类似地,由于可能与其他自身免疫病,特别是 AISC 重叠,

诊断过程显得更为错综复杂。

约 50% 的儿童在确诊时已有肝硬化,而疾病表现相对和缓的情况并不常见,这证明一经诊断即开始早期治疗是正确的。疾病迅速进展以及延误诊断可能会影响预后。和成人 AIH 类似,只有少数情况下的患者才能暂缓治疗(必须咨询肝脏专科医师),此类患者多为终末期肝硬化且不伴显著活动性的肝内炎症。

5.2.1 儿童期 AIH 的治疗方案 相较成人 AIH,儿童的治疗方案主要来源于大型单中心研究,并且这些方案带有这些研究中心的经验偏向性。到目前为止,尚未开展关于儿童 AIH 治疗的随机临床试验。然而,尽管缺少儿童 AIH 的对照试验,许多报道已证实采用与肝酶正常的成人患者相同水平的诱导治疗 6~9 个月后,约 90% 的患者取得了很好的疗效。

到目前为止,泼尼松(龙)已经成为治疗儿童 AIH 的主要手段。经典用法是起始剂量 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (每天不超过 60 mg)。激素减量的方法因人而异,在这一方面有着不同的意见。一些学者推荐快速转为隔日服用激素以便尽可能减少其导致生长延迟的副作用。相反,也有学者更偏向于每日服用低剂量激素的方案。

由于医生、父母和患儿都关注于孩子的身高增长、骨骼生长和外貌,推荐所有儿童患者早期加用硫唑嘌呤($1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)或 6-MP($1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗,有禁忌证者除外。

最近一项重要研究是在儿童和青少年 AIH 患者中使用其他药物诱导的疗效评估。这是目前唯一治疗儿童 AIH 的盲对照试验,对 46 例患者进行为期 6 个月的前瞻性、双盲、随机对照、多中心 III 期临床试验,主要评估布地奈德替代泼尼松治疗的疗效。其中 27 例使用泼尼松(40 mg/d 减量至 10 mg/d),19 例使用布地奈德(3 mg,2~3 次/d)。两组均使用硫唑嘌呤($1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),随后的 6 个月进行标签公开的布地奈德治疗。

主要疗效终点定义为完全生化缓解(ALT 和 AST 正常)不伴有糖皮质激素特异的副作用。结果显示,布地奈德组(3/19,16%)和泼尼松组(4/27,15%)经过 6 个月的治疗后出现明显疗效的患者比例不存在显著的统计学差异;此外达到生化缓解的比率(布地奈德组,6/19,32%;泼尼松组,9/27,33%)、无激素相关副作用比率(布地奈德组,10/19,53%;泼尼松组,10/27,37%)也不存在显著性差异。总体而言,布地奈德组体质量增加量要少于泼尼松组($1.2 \pm 3.5 \text{ kg}$ vs $5.1 \pm 4.9 \text{ kg}$, $P=0.006$)。在随后 6 个月的标签公开阶段,42 例接受布地奈德治疗(非盲),约 46% 的患者在 6 个月后达到完全缓解。基于上述结果,口服布地奈德加硫唑嘌呤能够诱导和维持儿童 AIH 患者的缓解,并被认为是泼尼松在非肝硬化患者当中的一种替代疗法。有关这一疗法对骨骼生长及线性生长的长期影响仍需进一步评估。

单用硫唑嘌呤作为儿童维持治疗的手段是有限制的。在 5 例适应证患者中,有 4/5 的患者在撤去糖皮质激素后仍维持

缓解状态。环孢素 A 也已被用于诱导缓解的替代治疗,尽管在标准的初始治疗之后相比常规疗法没有显著优点。MMF 也作为一种针对激素无应答患者的补救治疗措施而用于儿童患者。在 26 例患有自身免疫性肝病(自身免疫性肝病)的患者中,应答者 18 例,其中 14 例在随访过程中转氨酶完全复常。有趣的是,在无应答患者中,6 例为 AISC。

和所有成人患者一样,所有儿童患者需排除 HAV 和 HBV 的感染及是否接种过相应疫苗。类似地,在诊断和随访过程中需要监测骨密度,具体方案和成人相同。

推荐意见 40: 儿童 AIH 患者初始治疗时需较高剂量的糖皮质激素,其治疗原则在其他方面和成人患者类似(II - 2)

5.3 伴发病和老年人

对某些群体的患者进行个体化治疗可能更为恰当。决定治疗方案时,应该考虑到影响疾病严重程度的伴发病的存在,以及治疗目的。关注到这一点的话,就有可能鉴别出一些特殊的患者群体。例如,在疾病初期就伴发骨质疏松症的患者、伴有糖尿病和代谢综合征的患者,以及伴有病毒性肝炎如 HAV 和 HBV 感染的患者。类似地,对老年患者的治疗方案也需关注,因为他们可能对于治疗有更好的反应,并在疾病早期可能不会出现太多症状。

5.3.1 老龄 老年患者的临床表现通常没有太多症状而且更容易对治疗产生生化应答。此外,遗传因素的影响尤其是 HLA DR4 基因在西方人群中的普遍高表达至少能在部分程度上解释为何此类人群治疗应答性更好。美国一项大型单中心研究中,约有 33% 的 60 岁以上患者被检查出肝硬化;而 30 岁以下的对照组中,肝硬化检出率仅为 10%。日本也报道过类似关于肝硬化患病率或进展期肝纤维化(F3)的研究。这些患者并发其他自身免疫性疾病比例极高。在这些研究中,60 岁以上的患者都给予标准的糖皮质激素联合硫唑嘌呤治疗。

不同于伴有明显肝硬化及活动性炎症的老年患者,肝活组织检查显示轻度界面炎伴坏死性炎症评分低的患者,尤其是老年患者的治疗尚未有定论。在这一背景下,一个尚未解决的问题是此类患者是否需要治疗? 尤其是没有其他伴发病的情况下。一项 20 世纪 70 年代患者的调查显示其 10 年生存率为 90%,尽管梅奥诊所最近一项研究报道了 10 年随访期中出现的一系列结果包括:进展期肝衰竭、腹水和 HCC(随访期范围 2.7~19.9 年)。这些未经治疗的轻症患者改善甚微(12% vs 63%),10 年生存率为 67%,而治疗组的生存率为 98%。值得注意的是,这些结果仅仅反映了一小部分患者。加拿大的一项研究表明,与接受治疗的患者相比,无症状患者不会出现不良预后,尽管在随访过程中有 25% 的患者出现了临床症状。日常实践中,基于随访观察后的临床判断是需要的。应密切随访患者,病情活动或复发可能出现在任何时候,偶见于首次发病后的几十年。如果肝功能检测依然不能复常或更差,那么多次肝活组织检查十分必要且必须启动治疗。

老年患者或有合并症者,选择糖皮质激素进行治疗应尤为

慎重。非肝硬化患者,若出现严重的激素副作用,如难以控制的糖尿病、骨质疏松症和精神疾病,布地奈德 9 mg/d 加硫唑嘌呤 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹可能是比较合适的选择。尽管这一方案尚未经过长期评估,但目前的治疗仍倾向于这一选择。可尽早进行激素撤药的尝试。

5.3.2 骨量减少/骨质疏松 AIH 早期经典标准免疫抑制治疗试验中,副作用是激素单药疗法中尤为显著的问题。有报道,库欣氏综合征样面容和水牛背约在 50% 的患者中出现,糖尿病的发生率为 15%~20%。高血压、精神病、白内障、骨质疏松和脊柱塌陷的相关报道率在 5%~10% 之间,尽管这些并发症在联合疗法中很少见,但它们的发生率依然接近 5%。

全球大约有超过 2 亿的患者有骨质疏松的困扰。骨质疏松是与脆性增加、生活质量降低、发病率和病死率相关的最主要的并发症。尽管由糖皮质激素诱发的骨质疏松仅占总骨质疏松人群的一小部分,但从并发症的角度来看,它的影响非常重要。如有些 AIH 患者可能需要接受若干个疗程的高剂量糖皮质激素(每日用量≥15 mg,累计用量>1 g),因此这些患者发生骨折的风险就会升高。对易感性患者采用预防性措施进行干预已有相当的规模。此外,尽管已获得很多干预骨健康方面的数据,但据估计美国和欧洲大约仅有 5%~62% 使用糖皮质激素的患者能够得到恰当的预防性治疗。

美国胃肠病学院(ACG)和美国胃肠病学协会(AGA)于 2003 年联合发布了一项指南。该指南介绍了生活方式的调节和药物治疗,包括补钙、维生素 D 和二磷酸盐来预防和治疗长期激素使用患者的骨量丢失。事实上,在 IBD 人群中施行这一项指南的同时也发现他们患有骨量减少及骨质疏松,多数胃肠病诊所中的患者可通过双能 X 线吸收仪(DEXA)扫描诊断并开始特异性治疗。有趣的是,基于美国的胃肠病和肝脏病学第三方中心对类似策略的评估结果建议三方医生更应在 AIH 患者、IBD 患者、吸烟者、肝病者以及有骨量减少或骨质疏松症病史的患者中推荐预防骨质疏松的药物疗法、改变生活习惯或接受 DEXA 扫描。值得注意的是,有过骨折经历、老年、使用皮质激素和体质指数减少在这项研究与骨骼健康并无关联。

与之前关于胆汁淤积性肝病尤其是 PBC 的推荐一致,AIH 患者进行骨矿密度测定(DEXA)对于治疗有极大的指导意义。应当在几乎所有有症状的患者中进行,并且随后还应根据结果和总发生骨质疏松症的风险进行为期 1~5 年的随访观察,尽管目前尚无特异数据能够支持这一论断。流行病学资料已经证实补充钙和维生素 D 能够减轻或改善骨质丢失自然发生的比率,但在 AIH 中尚未有任何数据来支持或反驳。与此同时,作为一项治疗原则,激素替代疗法对于绝经后的女性患者是有效的。已有证据支持在出现骨质疏松症时可使用二磷酸盐(尤其是阿伦磷酸盐)。

推荐意见 41:推荐在糖皮质激素治疗开始时检测骨密度。推荐所有接受糖皮质激素治疗的患者补充维生素 D 及摄入适量的钙(Ⅱ-2)。

6 治疗中的困难

大多数但并非所有患者对传统疗法有较好的应答,而应答良好者可能会发生治疗相关的副作用。根据所使用的缓解标准(完全应答:转氨酶水平复常、免疫球蛋白水平复常、组织学表现正常或仅生化指标复常),至少有 10%~15% 的患者对于标准治疗应答不佳,表现为未应答、部分应答或真正的不应答。此外,有些患者可能表现为具有 PSC 或 PBC 特征的不同症状,进而影响转氨酶恢复正常。最后,伴发病的存在也会限制治疗方案的选择并改变处理方式。

标准免疫抑制治疗后发生的生化应答对于诊断标准而言有补充作用。无应答者应当质疑 AIH 的诊断并撤药。无应答在 AIH 中尚未明确定义。治疗 2 周后转氨酶下降未超过 25% 应当被认为是无应答。许多疾病的表现和 AIH 相似,如 Wilson's 病、NASH、DILI 及不典型 PBC 和 PSC(症状变异)。这些情况可能未被意识到,但当出现明显的无应答时应当考虑到上述情况的存在。此外,AIH 在发病过程中可能会出现转变,出现胆汁淤积综合征表现而对原先的治疗没有应答(二次无应答)。最后,其他情况也可能重叠在 AIH 的发病过程中,如病毒感染、药物毒性和脂肪肝。

6.1 无应答

无应答可分为以下几种情况:完全无应答(治疗失败)伴或不伴病情迅速加重及需要个体化治疗的不完全(部分)应答。对于未达到完全应答的患者,尽管需重新考虑诊断并确认其依从性,但仍可增加泼尼松(龙)和硫唑嘌呤的剂量或采用必要的替代治疗。

6.1.1 治疗失败

6.1.1.1 病情迅速加重 急性重症起病者特别具有挑战性,(亚)暴发性 AIH 患者更容易治疗失败。不幸的是,关于急性重症 AIH 的文献还很匮乏,多数来源于轶事的病例报道或入选标准各异的小样本病例研究,从而造成目前尚不明确对此类患者是否应当考虑给予皮质激素试验性治疗或优先考虑肝移植,还是两者应同时考虑。此外,如果开始糖皮质激素治疗,如何界定治疗失败及失败的时间点?患者总病死率为 19%~45%,需要接受肝移植的比率为 9%~81%,预后很差。目前,最大型的一项试验来自英国,该研究包括 32 例急性重症 AIH 患者,均为急性表现,国际标准化比值(INR)≥1.5 且没有肝硬化的组织学证据。接受糖皮质激素治疗的 23 例(≤40 mg/d)中有 9 例(8%)最终需要接受肝移植;而未接受糖皮质激素治疗的另外 9 例均需要接受肝移植($P=0.01$)。未接受治疗的患者有着更高的 MELD 评分,这一群体的脓毒症发生率稍有降低,但治疗组和非治疗组的病死率和脓毒症并无差别。在治疗组中,应答者和治疗失败者在 MELD 评分上没有差异,此外两名被证实有肝性脑病的患者也因使用糖皮质激素和进行肝移植而获救。共有 6 例死亡(19%)发生,均在移植后发生。综上所述,现有数据(证据等级极低)认为所有患者均应在早期最佳时机考虑静脉使用足够高剂量的糖皮质激素(≥1 mg/

kg),但肝衰竭时感染的风险也需警惕,应预防性使用抗生素和抗真菌药物。肝移植也可作为一种选择考虑,但最佳时机还不明确。由于血清转氨酶值没有明确的被定义,目前认为对于出现黄疸的 AIH 患者,若 7 d 内不能够改善血清胆红素水平、MELD-Na 或 UKELD 评分,均强烈提示预后不佳并应及早考虑包括肝移植在内的替代治疗。

6.1.1.2 不伴病情迅速加重 其他一些患者可能也会出现治疗失败,表现为接受标准治疗几周之后临床或实验室指标无改善或仅有最小限度的改善,但不伴有肝衰竭。在最初的诊断一经确认就对治疗有着很好的顺应性是很少见的(很可能<5%)。当怀疑治疗顺应性或硫唑嘌呤代谢作用改变时,检测活性 TGN 的代谢产物可能有所帮助,尽管在 AIH 中它的作用安全范围尚未完全界定。通常推荐类克罗恩病标准,即 $235 \sim 450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ 个红细胞。最近,TGN 浓度 $>220 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ 个红细胞被认为与 AIH 患者达到缓解相关。在这些无应答或极低应答的患者中,基于有限的证据,根据 AASLD 和 BSG 指南推荐,若能够耐受者,可增加泼尼松(龙)的剂量至 $60 \text{ mg}/\text{d}$ (至少 1 个月),硫唑嘌呤的剂量增加至 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。临床和实验室指标能够得到改善但是多数患者仍然有发生药物相关副作用和疾病进展的风险。对于真正的无应答患者,可能需要其他方案的免疫抑制治疗(见下文),并需及早提出治疗建议。

6.1.2 不完全应答 不完全应答指临床、生化及组织学指标发生一些改善,但尚未达到完全缓解,包括转氨酶异常或肝功能正常但仍存在界面性肝炎。一旦再次考虑到无顺应性的可能,则难以制订出最佳治疗策略。对某些布地奈德治疗的患者,布地奈德($9 \text{ mg}/\text{d}$)不足以诱导或维持缓解则应当考虑使用泼尼松(龙)(初始 $>20 \text{ mg}/\text{d}$)以替代布地奈德。对其他长期使用泼尼松(龙)的患者,因副作用的存在,不推荐将剂量增加到 $>10 \text{ mg}/\text{d}$ 长期使用。将硫唑嘌呤增加到 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 能预防停用糖皮质激素后的病情复发,同时联合使用 $5 \sim 10 \text{ mg}/\text{d}$ 的泼尼松(龙)是更好的选择。作为替代治疗,也可考虑其他免疫抑制剂(见下文)。无论使用何种治疗措施,推荐在之后的 18~24 个月后再次进行肝活组织检查。某些患者可能无法达到理想的治疗终点,即完全的生化和组织学复常。因此,我们的目标是最低的生化炎症活动的同时最小程度的副作用。由于转氨酶的阈值尚未明确界定,基本来说治疗应当使转氨酶维持在 $3 \times \text{ULN}$ 以下,并减少进展性界面性肝炎和疾病进展的可能性。对于这些难治病例来说,组织学检测发现疾病活动度减轻(如:HAI $<5/18$)可能具有更可靠的指导价值。

6.2 治疗应答不佳时的替代治疗药物

目前的二线免疫抑制剂包括 MMF 和 CNI(环孢霉素或他克莫司),这类药物的使用有许多成功的案例,但目前仍无随机对照试验证据。这类药物在自身免疫性肝病中的使用绝大部分是基于临床经验,它们的主要优势在于有效的免疫抑制及起效迅速,但也有各自的副作用:CNI:高血压、肾功能不全、糖尿病、高脂血症和神经毒性;MMF:腹泻、白细胞减少和致畸

性;两者都会导致远期恶性肿瘤风险的增高。不幸的是,目前它们在 AIH 患者中使用的证据主要基于少量的回顾性病例研究,且研究结果被预后评估的异质性、剂量和治疗方案(非应答或不能耐受)所限制。

6.2.1 吗替麦考酚酯(MMF) MMF 是一种次黄嘌呤核苷酸抑制剂,可以同时抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖,一项前瞻性但非对照性的研究显示在 MMF($1.5 \sim 2 \text{ g}/\text{d}$)及泼尼松(龙)联合治疗 59 例首次接受治疗的 AIH 患者中,88% 对治疗有反应(转氨酶及 γ -球蛋白恢复正常),37% 可停用泼尼松(龙),只有 2 例由于严重的副作用停用了 MMF。虽然这些结果看似非常有说服力,然而仍需进一步包括组织学结果在内的研究支持,从而将 MMF 列入一线治疗方案。许多病例的经验提示 MMF 在对硫唑嘌呤不能耐受或不敏感的患者中使用剂量为 $2 \text{ g}/\text{d}$ (分次使用),虽然大部分患者可以耐受该剂量,但仍有高达 1/3 的患者因严重副作用最终停用了 MMF。对于硫唑嘌呤不能耐受的患者,MMF 似乎是一个有效的选择,其应答率从 43% (12/28) 提升到了 88% (8/9)。在难治性的成年患者中,其有效率明显降低,仅有 0 (0/12) 到 25% (2/8) 的患者出现了实验室指标缓解,绝大部分为实验室指标的改善及激素使用的减少。在儿童中使用 MMF 更有效,应答率为 67% (14/20)。必须注意的是,MMF 在孕妇中禁用,这使得育龄患者中可使用的药物有更大的研究前景。

6.2.2 神经钙蛋白抑制剂(CNI)

在许多病例系列研究中,CNI 对于难治性患者是有效的。但是,一旦 CNI 治疗开始,药物就难以减量。

6.2.2.1 环孢霉素 儿童 AIH 患者中,环孢霉素通常作为危重患者或为防止激素副作用患者的主要治疗药物,一系列病例报道了环孢霉素对于治疗儿童 AIH 患者是有效的,其实实验室指标应答率为 84%~100%。证据表明,环孢霉素在成人无应答的 AIH 患者中使用的证据相较儿童患者少,在一个最大数量为 6 人的研究中,使用 $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量时,也出现了生化指标的高应答率($\geq 80\%$)。但是,在该研究中,患者的数量受到限制并且没有长期随访。

6.2.2.2 他克莫司 在包含 13 例病例或使用他克莫司剂量为 $1 \sim 6 \text{ mg}/\text{d}$ 的病例报道中,以他克莫司为主针对重症 AIH 患者的治疗策略前景与前类似。在难治性或不能耐受其他免疫抑制剂的大型单中心研究中,12/13 的患者在使用他克莫司(平均为 $6 \text{ ng}/\text{ml}$)后达到了肝功能正常。此外,近期另一中心报道使用他克莫司成功救治无应答重症 AIH (7/9) 的研究。虽然这一系列结果由于缺少更进一步的研究而受限,但总体而言,这些数据表明他克莫司对无应答 AIH 患者是有效的且可能是安全的。

6.2.3 其他免疫调节治疗 轶事证据也证实一些药物对于 AIH 的治疗是有效的,包括环磷酰胺($1 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),甲氨蝶呤($7.5 \text{ mg}/\text{周}$),利妥昔单抗(1000 mg 相隔 2 周)以及英夫利昔单抗($5 \text{ mg}/\text{kg}$ 在第 0 天、第 2 周、第 6 周以及之后根据患者临床

阶段及实验室检查每隔4~8周使用)。TNF抗体可能也介导了AIH相关的免疫调节性肝病。西罗莫司最初被报道对于移植后AIH有效,而最近对于非移植性的难治性AIH(平均水平为12.5 ng/ml):在4/5患者中ALT持续下降50%,包括2例ALT完全恢复。西罗莫司的主要副作用包括高脂血症、蛋白尿和水肿,但是其相对的安全性使它成为了一个选择。由于其研究的样本量较小,尚不能对该药物给出更高等级的推荐。与此同时,特别在肝硬化患者中,必须重视强效的免疫抑制所带来的严重感染并发症。

治疗应根据当地专业意见、AIH的严重程度和患者状况来决定。现有的证据并不推荐对个别患者运用二线药物。因此,专家建议寻求这些实验性二线治疗的应用方案。一般而言,非标准治疗开始时,应避免改变当前免疫抑制药物的剂量(除硫唑嘌呤改为MMF外),但在患者有反应后应逐步减量。

推荐意见42:对需要长期大剂量糖皮质激素(>20 mg/d)的患者的常规治疗进行优化[大剂量泼尼松(龙)联合硫唑嘌呤 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$],或者,也可首先使用CNI(环孢霉素或他克莫司)、英夫利昔单抗、甲氨蝶呤或环磷酰胺治疗。由于尚缺乏临床试验支持二线药物的相对有效性,因此,这些药物只有在咨询专家中心后方可使用(II-3)。

推荐意见43:对布地奈德治疗方案应答不完全的患者,可考虑使用泼尼松(龙)(初始剂量>20 mg/d)替代治疗(III)。

推荐意见44:对硫唑嘌呤-泼尼松(龙)联合治疗方案应答不完全的患者,应尝试增加硫唑嘌呤的剂量至 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,并联合泼尼松(龙)5~10 mg/d,治疗12~18个月后进行肝活组织检查复查(II-3)。

推荐意见45:部分患者可能无法完全应答,此时的治疗目标应降为可达到的最小生化活动以及最小副作用。治疗效果和(或)疾病发展的组织学控制可能是必要的(II-3)。

6.3 依从性不佳 任何慢性疾病,尤其青春期患者,依从性是长期随访中的一个问题。青春期患者常常不遵医嘱、不坚持治疗及随访,而依从性也可能因为激素相关副作用而进一步恶化。在如今自我管理的背景下,他们甚至会否认疾病,试图使自己变得“正常”。而结果是在这类人群中,依从性差是疾病复发的重要原因。免疫抑制剂的规律监测表明,对于依从性较差患者的管理是困难的,并且需要依靠尚未定论的方式方法。患者更易通过活跃的多学科团队(包括可以提供教育和支持的心理学家、青少年社工和专业护士以帮助患者过渡到成人医疗时段)来提高宣教、社交功能和行为指导。在这段时间内,儿科及成人肝病专家都应参与其中。

推荐意见46:保持治疗的依从性对于青少年及年轻患者是十分重要的(II-2),以多学科方式向成人过渡的医疗管理在专业过渡服务中更好(II-3)。

6.4 药物耐受性和副作用 药物毒性可导致药物剂量减少或过早停用。AIH治疗中泼尼松(龙)有许多不良反应(2年后高达80%),包括容貌改变(体质量增加、满月脸和多毛症)、糖尿

病、情绪不稳定或精神疾病、高血压和骨质疏松。严重的不良反应主要出现在使用剂量>20 mg/d,并超过18个月的患者中,而这导致了约15%的患者终止治疗。激素和硫唑嘌呤的联合治疗方案则出现较少的类固醇相关不良反应事件。由Manns等进行的大型随机研究(包含207例非肝硬化患者),比较了泼尼松和布地奈德(9 mg/d)2组在6个月内的主要不同在于布地奈德组有较少的激素副作用(51.5% vs 26.0%,有显著差异)。研究终点时(6个月),泼尼松组转而使用布地奈德(6 mg/d),之后6个月内,激素副作用发生率减少了40%。因此,可以考虑将有激素相关副作用且对泼尼松(龙)有应答的患者改用布地奈德(6 mg/d);或可选择大剂量的硫唑嘌呤(2 mg/kg)。此外,若由于药物毒性或副作用导致硫唑嘌呤剂量受限,可尝试使用MMF(2 g/d)替代硫唑嘌呤以减少泼尼松(龙)的剂量。

在10%的病例中,25%的AIH患者由于硫唑嘌呤副作用而需停药。肝硬化患者中,药物副作用更易出现,约有5%的患者在几天或几周内出现早期严重副作用,包括关节痛、发热、皮疹或胰腺炎,并且导致了立即停药,症状通常在几天内消退。综上所述,在不能耐受硫唑嘌呤的患者中,MMF(2 g/d)可能是很好的选择。由于部分患者可以耐受活性代谢物,因此在明显不能耐受硫唑嘌呤的患者中也可尝试使用6-MP;另一个选择是在无症状且激素使用危险因素较少(包括较好的骨密度)的患者中单用激素治疗,或用于对这些药物也无应答的患者。对长期单用布地奈德的效果和耐受性目前尚无评价。

推荐意见47:在无肝硬化的患者中,布地奈德及硫唑嘌呤联合用药可作为诱导治疗,并且当泼尼松(龙)可能加重患者合并症时作为替代治疗(II-2)。AIH患者使用布地奈德治疗的安全性和有效性尚缺乏长期数据支持(I)。

推荐意见48:如果足量的硫唑嘌呤在对泼尼松(龙)有应答,但有严重激素副作用的患者中不能完全维持缓解,可以考虑使用布地奈德替换泼尼松(龙)(II-3)。

推荐意见49:在硫唑嘌呤不能耐受的患者中,MMF是可选择的二线药物(II-2)。目前尚未得出在其余患者中,MMF与硫唑嘌呤相对有效性和耐受性的比较(II-2)。在硫唑嘌呤不能耐受的患者中尝试使用6-MP或6-TGN是另一个选择(III)。

6.5 变异综合征

变异综合征的低发病率及其定义上尚未能得到全球共识使目前条件下的随机对照研究缺乏实际操作性。

6.5.1 兼具PBC和AIH特征的患者 兼具PBC和AIH特征的患者与常规PBC患者相比,其疾病严重程度更高,表现在广泛纤维化的发生率更高(部分报道中的年轻患者除外)。绝大部分(但并非全部)系列研究中表明,PBC合并AIH患者在对UDCA治疗反应、纤维化程度和肝脏相关病死率上相较于常规PBC患者的预后更差。尽管缺少对照研究,EASL指南基于小系列的研究结果推荐,在诊断为“变异综合征”或使用UDCA治疗3个月后缺乏足够生化指标应答时应加用激素[泼尼松

(龙)或布地奈德]。近期一项大型多中心研究(88 例)包括 30 例单用 UDCA 治疗的患者以及 58 例接受 UDCA 和免疫抑制剂(泼尼松 ± 硫唑嘌呤)联合治疗患者作为一线治疗方案的结果显示,在中度界面性肝炎患者中,单用 UDCA 治疗和联合治疗在生化应答率上相同(80%);而在重度肝炎患者中,单用 UDCA 治疗的有效率显著下降(14% vs 71%, 差异有统计学意义)。广泛纤维化的出现与否和联合治疗的应答有关,但与单用 UDCA 无关;二线免疫抑制剂(环孢霉素、他克莫司和 MMF)治疗可使半数对初始免疫抑制治疗无应答患者的生化指标缓解。这些结果强烈支持了对于有重度界面性肝炎的 PBC 患者应使用 UDCA 和免疫抑制剂联合治疗作为一线治疗方案。有趣的是,在应答患者中,长期使用免疫抑制剂的剂量低于典型 AIH 患者,成功撤药率则高于典型 AIH 患者。在使用 UDCA 治疗 PBC 患者的过程中发生 AIH(“连续性变异综合征”)时应使用免疫抑制剂治疗。

6.5.2 兼具 PSC 和 AIH 特征的患者 已有许多关于对兼具 PSC 和 AIH 特征患者的治疗研究[通常为泼尼松(龙)和硫唑嘌呤,联用或不联用 UDCA]报道,由于患者数量较少、研究为回顾性以及治疗方案异质性,从而很难对此作出一个肯定的结论。EASL 指南认为,在许多使用免疫抑制剂治疗的自身免疫性胆管炎儿童患者中,肝活组织检查可能会显示炎症好转,但胆管造影表现则可能会提示病情进展,10 年内非肝移植生存率(65%)低于 AIH(100%)。在联合使用 UDCA 和免疫抑制剂的患者中,其肝脏生化指标可能会好转。一项包含大多数同质方案[UDCA、泼尼松(龙)和硫唑嘌呤]的研究观察到了转氨酶的显著下降,但碱性磷酸酶水平无明显下降,该研究包含 7 例患者,平均随访 8 年。而更有趣的是,相比于 34 例典型 PSC 患者,AIH-PSC 变异患者的 Moyo 危险评分并无改变,非移植生存率得到提高(100%);然而,绝大多数的患者经过长时间(>10 年)最终进展为肝硬化。另一项报道类似 AIH-PSC “变异综合征”比例(主要为中青年)的患者,1 年治疗(虽然使用硫唑嘌呤、泼尼松和 UDCA 的个体治疗方案不同)后 AIH 得到了生化应答,但 PSC-AIH “变异综合征”患者长期预后较无 PSC 特征的 AIH 患者差。总体而言,虽然缺乏足够的研究,但所有数据支持在大多数兼具 PSC 和 AIH 特征的患者中使用 UDCA 与免疫抑制剂联合治疗方案。

推荐意见 50:对于有 PBC 特征的 AIH 患者(“AIH-PBC 变异综合征”),推荐使用 UDCA 和免疫抑制剂的联合治疗方案(Ⅲ);对于有 PSC 特征的 AIH 患者(“AIH-PSC 变异综合征”)可以考虑在免疫抑制剂的基础上加用 UDCA(Ⅲ);在 AIH 特征占优势的患者中,可以考虑先单用免疫抑制剂,若患者治疗应答不完全,则加用 UDCA(Ⅲ)。

6.6 肝移植术后的 AIH 移植后数年内可能出现再发和新发 AIH,这需要与急性感染、慢性感染、病毒感染和药物毒性作用相鉴别。由于缺乏特异性标志,诊断可能经常改变。有报道称 20%~25% 的病例在增加糖皮质激素剂量、加用/停用硫唑嘌呤

或 MMF 时出现再发 AIH。在无应答患者中,使用西罗莫司替代硫唑嘌呤/MMF 可能是有效的。在移植患者中预防性使用硫唑嘌呤尚无系统评估,使用时需谨慎。

据报道,在因多种与自身免疫无关的疾病而接受肝移植的患者中,尤其儿科,有 2%~7% 出现新发 AIH,其管理策略与再发 AIH 类似。

最后,若再发或新发的 AIH 患者进展至移植物功能丧失时,需考虑再次肝移植。少数事件表明已有快速医疗管理提供再次移植。

推荐意见 51:治疗肝移植术后复发或新发的 AIH 应遵循 AIH 标准管理原则(Ⅱ-3)。

6.7 存在肝脏合并症时的 AIH 治疗

6.7.1 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) NAFLD 是高发病率的代谢综合征的肝脏表现,包括了肥胖和胰岛素抵抗。已知这会增加其他肝脏疾病进展的风险,特别是慢性 HCV 感染。AIH 和 NAFLD 都可能导致持续性的转氨酶升高和自身抗体出现。因此,清楚了解哪些需要治疗是十分重要的。在这种情况下,肝活组织检查是有益的,并且常常是不可缺少的。在 AIH 患者中,代谢综合征的发病率或对疾病结果的影响是未知的,但它可以解释 AIH 患者出现脂肪肝从而增加疾病进展风险的推测。代谢综合征的特征包括糖尿病、高血压和肥胖,在使用糖皮质激素时会恶化。因此根据当前的建议,需考虑并治疗 NAFLD,包括生活方式干预和合适的药物治疗。在合并有 NAFLD 的 AIH 患者中,推荐使用最低剂量的糖皮质激素(联合用药)。

6.7.2 慢性病毒性肝炎 虽然应在诊断 AIH 前排除 HBV 或 HCV 的感染,但 AIH 有时会在乙型肝炎或丙型肝炎患者中自发或在干扰素治疗中时发生,并且 AIH 患者也可感染病毒。所有未接种过甲型肝炎和乙型肝炎疫苗或病毒暴露的 AIH 患者都应接种甲型肝炎和乙型肝炎疫苗。在那些既有 HBV 或 HCV 复制,也有 AIH 诊断特征的患者中,应首先使用非干扰素的抗病毒(HBV 或 HCV)治疗方案,在病毒清除或抑制之后再评价是否需要免疫抑制治疗。有报道称,在 AIH 的治疗过程中,HBV 可能被重新激活,并推荐所有接受免疫抑制药物治疗的患者监测 HBV 血清学基线。根据 EASL 指南推荐,HBsAg 阳性的受试者应检测 HBV DNA 水平,并在接受免疫抑制治疗时,无论 HBV DNA 水平如何都应接受预防性核苷和核苷酸类药物治疗,并且在治疗结束后的 12 个月内仍需继续治疗。在预计需要长期使用免疫抑制剂的患者及所有 AIH 患者中,均推荐使用恩替卡韦或替诺福韦。

推荐意见 52:所有 AIH 患者应接种甲型肝炎和乙型肝炎疫苗,并应每年接种流感疫苗(Ⅲ)。

6.7.3 HIV 感染 有研究报道,在接受高效抗逆转录病毒治疗的 HIV 患者中可出现新发的 AIH,后者相当于一种免疫重建。肝活组织检查结果对于建立 AIH 诊断是决定性的,并且可以鉴别许多其他原因导致的肝功能异常。AIH 的标准免疫抑制治疗是有效的,但有时与致命性感染相关,并且在治疗合

并 HIV 感染的患者时,需详细考虑可能的风险及可能的收益后行个体化治疗。

7 管理问题、生活质量以及提供医疗服务

7.1 提供医疗服务

AIH 是一种罕见病,根据不断进展的最佳实践性证据,患者需要从 AIH 专家处获得专业的医疗服务。现有的 AIH 医疗并未被很好的整合,从而导致了医疗分配的不均衡。为改善这种情况,德国罕见病计划与欧盟需要建立分级医疗模式,模式中包括具有更多专家的三类临床医疗中心。根据这一模式,患者可获得转诊推荐以进入治疗中心。推荐包括诊断不明确、预后评估、最佳疾病管理策略和(肝脏)疾病相关并发症的管理。考虑到临床事件的复杂性,患者可能会在治疗阶段上发生改变。而类似医疗服务的提供需要依靠当地地区性或国家级的医疗服务,从而提升医疗服务的供应效能。合作医疗可以减少不必要的重复检查,促进更新诊断并根据临床需要制订治疗性介入和预期收益。同时,也具有提高患者治疗结果的潜力。同时,专业医疗会促进更好的实验室质量检测标准,特别在免疫学方面。已有在罕见病治疗中关于整合收益和费用节省的相关证据。

7.1.1 临床实践中给予患者的综合性支持 患者与临床医师首次诊断时的交流非常重要。如果临床医师在第一次评估时考虑到患者的心理需求并对其进行安慰和支持,患者的焦虑和抑郁程度可以减轻。然而,并无对于近期诊断为 AIH 患者的不同交流方式与患者对诊断时反应的研究。有证据表明,AIH 专家在医疗专家中不平衡的分布可导致误解产生。虽然肝病专家可以接触到患者教育计划及工具,但对于他们的完成情况、有效性与 AIH 的针对性仅有少数研究。AIH 患者首先需要简单但有针对性的实用信息,如对未来工作可能的影响、保险、生活习惯和家庭计划等,这让他们可以完全参与共享决策的过程。患者应获得与当地或国家级医疗团队接触及获得帮助的机会。AIH 的诊疗应当个体化且具有鼓励性,根据患者的文化程度和文化/语言定制,并且始终保持积极的态度。

7.1.2 患者自我报告结局 患者自我报告结局估量表(PROM)作为一种评估工具,可作为临床试验的观察终点。它提供了洞察患者对于疾病及治疗影响看法的可能,并且有潜力判断出哪些治疗策略对于大部分患者健康相关生命质量及测量(HRQoL)的益处。AIH 的临床试验多使用应答的生化指标。证据表明,生化指标的提高并不能立刻转化为 HRQoL 水平的提高。虽然并没有疾病特异性的问卷,也没有关于 AIH 的 PROM 合法授权,但 PROM 的发展可以协助研究者明确 AIH 患者的需求。

7.1.3 质量控制 AIH 专家中心应通过不同的质量控制方法来评估临床服务质量,它们应包括生存统计、危急事故报告制度、质量评估工具及患者的加入。应公布主要结果,临床医师训练、进修和患者宣教也必须到位。另外,顾问医生应提供咨询服务。

7.2 生活质量 AIH 是一种不断进展及缓解的慢性肝脏疾病。因此,对于患者的生活及医疗服务系统都是重要的医疗和

经济负担。虽然并未完全描述,但 AIH 患者的生理及心理的障碍都很严重。一项来自荷兰肝病组织的研究通过 3 个工具来分析患者 HRQoL,包括疾病特异性肝脏疾病症状指数 1.0 的升级版(LDSI 2.0)、荷兰健康调查简表(SF)-36 及多维疲劳量表(MFI)-20。AIH 患者(142 例)在所有 SF-36 评分中较低,但主要是由于生理原因或总体健康原因造成的角色限制评分。AIH 患者在使用 MIF-20 问卷评估时,疲劳出现较多。另一项在 24 例 AIH 或 AIH/PSC 儿童的横断面研究中,运用 PedsQL 4.0 工具显示了常见肝脏疾病相关的症状会导致 HRQoL 显著损伤。特别是腹痛、疲乏以及情绪问题严重负性影响了 HRQoL 的结果。最具决定性的研究是一项包括了 103 例 AIH 患者,运用 SF-12 评估 HRQoL,其中 77% 的患者在生化指标上缓解,虽然生理部分评分并未与普通人群有差别,但心理部分评分却显著减少。研究发现 AIH 患者中有较高的严重抑郁和焦虑症状,而这与(常为无根据的)AIH 的遗传、地位和进程有关。尽管大部分 AIH 患者处于临床稳定期,仍有高比率的抑郁症状出现。使用泼尼松和抑郁有相关性,建议治疗目标之一应为研究不需要激素的治疗方案。

推荐意见 53: AIH 的异质性和复杂性需要专业的诊断和治疗服务。应向患者提供专业医疗服务以改善其预后、生存率和生活质量;可以通过专业医疗中心或医疗管理网络提供专业医疗服务(II-3)。

推荐意见 54: AIH 患者生活质量的下降已被越来越广泛地认识到,因此 AIH 的管理也应重视患者的心理需求(II-2)。

8 研究日程

AIH 的诊断和治疗在过去 50 年内有了长足的进步,大部分患者通过成功的治疗达到正常或接近正常的生存期望和生活质量。即便如此,仍然有许多患者发病率和病死率较高,主要原因为:(1)延迟诊断或漏诊;(2)不能耐受药物;(3)药物副作用;(4)对治疗反应不完全;(5)管理和医疗服务的不完善;(6)依从性差。

本临床实践指南基于临床的研究日程讨论了许多公开或难以解决的问题。表 8 提供了一系列需要进一步研究的观点和问题。AIH 临床研究中一个重要的问题是疾病的罕见性。因此,建立有专业意见的治疗中心和合作医疗将是 AIH 临床研究提高的重要因素。与此同时,未来医疗提供的方式,不同的途径以及性价比的问题如心理社会的损伤和提供支持显然需要我们关注。我们也需要患者来参与设计研究日程,从而提出相关问题。

除临床研究外,关于 AIH 病因学的基础研究和病理生理学过程的研究将会是提升疾病治疗方法的关键。现在,大部分患者需要在未来每一天都接受药物治疗,导致了大部分患者生活质量下降以及生理和心理的影响。患者希望能彻底治愈,而不仅仅是控制疾病的活动性。对大多数患者而言,尚不能完全治愈。为达到完全治愈,必须与基础科学紧密合作,并在免疫和相关原则上紧跟发展。