

自身免疫性肝炎研究进展

路遥, 孙芳芳, 曾湛, 邓雯, 蒋婷婷, 刘如玉 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病二科, 北京 100015)

摘要: 自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 是一种坏死性炎症性肝病, 为针对肝细胞的自身免疫反应所介导的肝脏实质炎症, 以血清自身抗体阳性、高免疫球蛋白G和(或) γ 球蛋白血症、肝组织学上存在界面性肝炎为特点, 如不治疗常可导致肝硬化、肝衰竭。近年来, 我国AIH发病率呈逐年升高趋势, 逐渐成为除病毒性肝炎外影响我国人民身体健康的重要肝病之一, 现将AIH的流行病学、发病机制、临床特点及诊疗方案进行综述。

关键词: 自身免疫性肝炎; 发病机制; 临床特点; 诊疗方案

Research advances on autoimmune hepatitis

Lu Yao, Sun Fangfang, Zeng Zhan, Deng Wen, Jiang Tingting, Liu Ruyu (Department of Hepatology Division 2, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Autoimmune hepatitis (AIH) is a necrotizing inflammatory liver disease, which is mediated by the autoimmune response to liver cells, and is characterized by positive serum autoantibodies, high immunoglobulin G and (or) γ globulinemia, and the presence of interfacial hepatitis on liver histology. If left untreated, it can lead to liver cirrhosis and liver failure. In recent years, the morbidity of AIH in China has been increasing year by year, and it has gradually become one of the important liver diseases affecting the health of Chinese people except viral hepatitis. In this article, the epidemiology, pathogenesis, clinical characteristics and diagnosis and treatment plan of AIH were reviewed.

Key words: Autoimmune hepatitis; Pathogenesis; Clinical characteristics; Diagnosis and treatment plan

1 概述

20世纪50年代, 自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 首次被发现并被报道, 瑞典医生首次描述了一群患有慢性复发性肝炎并伴有高丙种球蛋白血症和肝外表现的年轻女性^[1]。20世纪90年代, 国际自身免疫性肝炎组织 (International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG) 提出了综合诊断标准和用于研究的修订标准^[2]。我国也于2015

年修订了《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识》, 共识指出AIH是一种由针对肝细胞的自身免疫反应所介导的肝脏实质炎症, 以血清自身抗体阳性、高免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG) 和(或) γ -球蛋白血症、肝组织学上存在界面性肝炎等为特点, 如不治疗常可导致肝硬化、肝衰竭^[3]。近年来, 我国AIH发病率呈逐年升高趋势, 逐渐成为除病毒性肝炎外的影响我国人民身体健康的重要肝病之一^[3]。

2 流行病学

AIH可发生于儿童和成人的所有年龄段^[4], 但好发年龄为40~70岁^[5], 且中年女性更为常见^[6,7], 平均年发病率为(1~2)/10万人, 患病率为(10~30)/10万人^[5]。AIH在挪威发病率为(1~2)/10万人, 而在瑞典发病率为(11~17)/10万人^[8]。欧洲肝脏病学学会报道称, 欧洲AIH患病率为(15~25)/10万

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.04.001

基金项目: 国家科技重大专项 (2017ZX10201201-001-006、2017ZX10201201-002-006、2018ZX10715-005-003-005) 北京市科学技术委员会首都临床诊疗技术研究及示范应用项目 (Z191100006619052); 北京市医管中心培育计划 (PX2018060); 北京市医管中心青苗计划 (QML20181803); 北京市医管中心消化协同中心资助项目 (XXZ0302、XXT28); 北京市医管中心临床专项项目 (XMLX201706、XMLX202127); 北京市科委课题 (D161100002716002); 首都临床特色专项资助项目 (Z151100004015122); 首都卫生发展专项公共卫生项目 (2021-IG-4061)

通讯作者: 刘如玉 Email: liuruyu28@163.com

人^[9]。亚太地区AIH患病率为(4~24.5)/10万人,年发病率为(0.67~2.0)/10万人^[10]。在东亚地区,韩国患病率为4.82/10万人,年发病率为1.07/10万人^[11]。在日本,2004年AIH患病率为8.7/10万人,到了2016年,这一数字增加到23.9/10万人^[12]。我国尚缺乏AIH流行病学的研究数据^[3]。

3 危险因素

3.1 性别和年龄 AIH人口学研究的一个特点是女性占多数,这是普遍认可的研究结论。无论AIH亚型如何,75%~80%的AIH患者为女性^[3]。AIH-1对所有年龄段的人群都有影响,但存在两个高峰,一个10~18岁儿童,另一个是40岁左右的成年期,只有20%患者在60岁后才确诊^[9]。AIH-2主要影响儿童,包括婴儿(<1岁)、青少年和青年(<25岁),在>25岁人群中虽然存在,但较少见^[9]。

3.2 病毒和微生物 研究表明,环境因素(如病毒感染)也与AIH的发生有关,肠道菌群可能参与AIH的发病。在AIH的实验模型中已经证实存在肠道菌群组成的改变,即肠道细菌多样性出现下降,总负荷也出现减少^[14]。与健康志愿者相比,AIH似乎与肠道微生态失调有关,因肠道中厌氧菌减少,肠道通透性增加,肠道微生物产物进入体循环的转移增加^[15]。在斯堪的纳维亚半岛观察到,AIH患病率增加与其他自身免疫和自身炎症性疾病(包括炎症性肠病)的增加相平行,这些疾病可能与AIH相关^[16]。在发达国家,这种增长被认为至少部分归因于儿童时期接触微生物的变化,伴随免疫功能的改变,可能会促进过敏和自身免疫疾病的发生,即所谓的“卫生假说”^[16]。免疫机制发挥的作用尚不明确,但可能与AIH发病机制中的调节异常有关。

3.3 遗传倾向性 遗传学研究表明,AIH易感性可能与人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)区域多态性有关,其编码主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)。迄今为止在AIH中进行的最大全基因组关联研究证实,HLA区域编码基因与AIH易感性显著相关^[17]。在欧洲和北美,成人对AIH-1易感性是由HLA-DR3(HLADRB1*0301)和HLA-DR4(HLADRB1*0401)基因型决定^[18,19]。在基序LLEQ-R中位于71位的两个氨基酸赖氨酸和精氨酸可能是AIH易感性的关键^[20]。在巴西和埃及,儿童AIH-1的主要易感等位基因是HLADRB1*1301,但也已明确与HLADRB1*0301存在关联^[21,22]。AIH-2与HLADRB1*07相关,在HLA DR7阴性患者中,与HLADRB1*03相关^[23]。在埃及,AIH-2也与

HLADRB1*15相关^[21]。

4 发病机制

AIH的确切发病机制目前尚不明确,但既往研究表明,在成人和青少年AIH中,遗传和环境因素间的相互作用是发病的关键。

4.1 分子拟态 在对AIH遗传易感性增加的患者中,对肝脏自身抗原的免疫反应可能由分子拟态触发,因此,本应对外部病原体的免疫反应却指向了结构相似的自身蛋白成分。在此过程中,以自身表位为靶点的T细胞被激活并发生增殖,导致自身免疫介导的肝损伤出现或复发。AIH-2发病很好地解释了分子拟态。体液和细胞自身免疫反应的关键靶点已被证实为肝细胞色素P450 2D6(CYP2D6),为抗LKM1抗体的靶点。CYP2D6氨基酸序列与HCV和疱疹病毒家族成员(如巨细胞病毒、EB病毒和单纯疱疹病毒)编码的蛋白高度同源^[24]。丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染引发抗LKM1的免疫应答,这支持分子拟态参与AIH的发病过程^[25]。有研究表明,HCV感染和AIH-2间存在流行病学联系,在50% AIH-2患者中发现了HCV抗体^[26,27]。此外,分子拟态也在AIH-2小鼠模型中得到证实,在该模型中,以腺病毒为载体的CYP2D6刺激小鼠产生了抗LKM1抗体^[28]。

4.2 自身抗原呈递导致免疫激活 AIH的免疫反应可能是由自身抗原呈递给幼稚CD4⁺ T辅助细胞(Th0)所致。抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)如树突状细胞(dendritic cells, DCs)、巨噬细胞和B细胞,参与处理自身抗原并将其提交给Th0细胞上的T细胞受体(T cell receptor, TCR)。肝脏是几种特殊APCs的聚集地,包括肝窦内皮细胞、枯否细胞和DCs。因此,抗原呈递到CD4⁺和CD8⁺效应T细胞可在局部发生,潜在地避免了向区域淋巴结转移,并在此过程中使免疫反应转向免疫耐受^[29]。

CD4⁺Th0细胞在适当的共刺激信号存在的抗原呈递过程中被激活,并成长为不同的辅助性T细胞群,这取决于其所接触的细胞因子环境。Th0淋巴细胞在白细胞介素-12(interleukin 12, IL-12)存在时分化为Th1,而在IL-4存在时分化为Th2。在转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、IL-1β和IL-6占优势时有利于向Th17细胞分化。Th0分化为Th1细胞可导致IL-2和干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)的产生,并伴随细胞毒性CD8⁺ T淋巴细胞的激活,产生IFN-γ和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),并在识别

MHC I类复合物时发挥细胞毒性作用^[30]。肝细胞暴露于IFN- γ 可导致MHC I类分子上调和MHC II类分子的异常表达,从而导致T细胞进一步活化和肝脏持续损伤^[20]。IFN- γ 还可诱导单核细胞分化,促进巨噬细胞和未成熟DCs活化,并有助于提高自然杀伤(natural killer, NK)细胞的活性^[31]。Th0细胞分化为Th2细胞可导致IL-4、IL-10和IL-13的分泌,这些细胞因子是B细胞向浆细胞成熟所必需的,浆细胞分泌自身抗体,通过抗体介导的细胞毒性和补体激活诱导损伤^[13]。因此,几种自身抗体的滴度与疾病活动性指数相关。此外,抗LKM1抗体靶点CYP2D6存在于肝细胞的内质网和细胞膜上,使肝细胞膜可直接受到体液免疫攻击^[32]。Th17细胞通过产生促炎症细胞因子IL-17、IL-22和TNF诱导肝细胞分泌IL-6,从而增强Th17细胞的活化,促进自身免疫的发生^[33]。但Th17细胞在AIH发病机制中的作用仍需进一步研究^[33]。

4.3 免疫耐受被打破 自身免疫性疾病的发生是由于自身免疫耐受机制被破坏。健康个体中存在循环自身反应性T细胞,但内在和外在的外周免疫耐受机制限制了其造成组织损伤的能力。体内平衡的关键是调节性T(regulatory T, Treg)细胞的调控。在具有潜在免疫调节功能的T细胞亚群中,由Treg细胞-CD4⁺ T淋巴细胞组成、表达IL-2受体亚基- α (IL2-RA, 也称为CD25)的细胞群体为占支配地位的亚群。其通过限制自身反应性T细胞增殖和效应功能来控制固有和适应性免疫反应^[34]。Treg细胞直接与靶细胞接触,并在较小程度上释放免疫调节细胞因子,如IL-10和TGF- β 。除CD25在T细胞活化过程中表达外,Treg细胞还表达与获得调控特性相关的其他标记物,包括糖皮质激素诱导的TNF受体、CD62配体、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4)和叉头/翼状转录因子FOXP3。另外,其很少表达或不表达IL-7受体(CD127)。

研究表明,AIH患者的Treg细胞存在数量和功能缺陷^[35],其循环Treg细胞的数目低于健康个体,这种变化在初始诊断和复发期间比药物诱导缓解期更明显^[36]。Treg细胞的数量与疾病活动的标志物(如抗SLA和抗LKM1自身抗体滴度)呈负相关,表明Treg细胞数量的减少有利于AIH发生^[37]。此外,从AIH患者中提取的Treg细胞对CD4⁺和CD8⁺效应细胞增殖的控制能力低于从缓解期AIH患者或健康个体中分离的Treg细胞^[38]。而且由于效应CD4⁺ T细胞对Treg细胞控制的敏感性降低,免疫调节缺陷

被放大^[39]。据报道,AIH患者肝脏中FOXP3⁺细胞增加,特别是在疾病活动期,考虑为肝脏中Treg细胞的聚集反应^[40]。

5 临床表现和诊断

5.1 临床表现 成人AIH临床表现差异较大,其特征可能伴随肝炎活动减少或增加而出现周期性波动。因此,根据自身免疫反应强度不同,可表现为无症状、严重黄疸型肝炎甚至需进行肝移植的暴发性肝衰竭^[41]。此外,患者还可能出现不同程度的非特异性症状,如明显的疲劳,其他症状包括嗜睡、不适、厌食、恶心、腹痛和瘙痒,小关节关节痛也较为常见。体格检查阳性表现在许多情况下可能不明显,常见表现包括肝肿大、脾肿大、黄疸或慢性肝病^[5,41]。在其自然过程中,约30%患者确诊时已存在肝硬化^[5],约25%AIH患者起病为急性发作,甚至可发展为急性肝衰竭^[3]。在伴肝外自身免疫性疾病患者中,包括桥本甲状腺炎、类风湿性关节炎、Coombs阳性自身免疫性溶血性贫血、系统性红斑狼疮、干燥综合征、1型糖尿病、牛皮癣、炎症性肠病和多发性硬化症,往往表现为这些自身免疫性疾病的症状或体征^[20]。

5.2 生物化学表现 典型的生物化学特征是天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶和 γ -谷氨酰转肽酶水平升高,碱性磷酸酶水平正常或轻微升高^[9,42]。因而对自发间歇性的天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶水平升高的患者,即使其水平下降到正常范围,也应进一步进行AIH诊断性检测^[9]。总胆红素和直接胆红素水平表现为从正常到明显异常不等。吉尔伯特综合征和溶血性贫血是鉴别诊断间接高胆红素血症的关键。在坏死性炎症引起的高胆红素血症中,直接胆红素一般占总胆红素的50%以上,约85%确诊患者 γ -球蛋白或IgG水平升高^[9,42]。

5.3 组织学表现 组织学特征在急性或慢性AIH诊断中具有重要价值^[9],因此,肝组织活检对于准确诊断AIH是必要的,有助于在鉴别诊断中排除其他疾病、识别伴发疾病和进行纤维化分期。AIH与其他慢性肝炎的组织学表现相似,一些组织学特征在AIH中更为典型和常见,如界面性炎、淋巴细胞及浆细胞浸润、穿入现象、中央带状坏死、玫瑰花环样表现^[3,43-45],但这些特征都非AIH所特有。该病特点之一是单核细胞浸润,侵犯界板(门脉周围浸润,也称为碎片性坏死或界面肝炎,可进展为小叶性肝炎),可同时存在大量浆细胞浸润,嗜酸性粒细胞也经常出现^[43]。中央带状坏死和(或)中央静脉周围炎现在也被认为是AIH的重要组织学病

变,出现此改变的患者中高达66%的患者会出现急性肝功能衰竭或急性肝炎^[44]。在无界面性肝炎的情况下,中心性带状静脉周围炎病变可用于AIH的诊断^[20]。淋巴细胞穿入现象是指淋巴细胞进入肝细胞胞浆的组织学表现,高达65%的AIH患者可见淋巴细胞穿入现象^[45]。玫瑰花环表现是指由数个水样变性的肝细胞形成的假腺样结构,中心有时可见扩张的毛细胆管,形似玫瑰花环,周围可见淋巴细胞包裹,一般见于界面炎周围^[3]。此外,在开始免疫抑制治疗前,尽管未出现明显胆汁淤积性,但AIH活检较常见轻微胆管损伤和胆管反应^[46],不应被认为是胆汁淤积改变或重叠综合征存在的证据。

Gurung等^[47]认为典型的组织学特征与疾病严重程度有关,而与病因本身无关,其报道了以下AIH特异性组织学特征:①Kupffer细胞透明颗粒;②汇管区出现较多浆细胞;③浆细胞相对于淋巴细胞占优势。在对炎症级别分析结果进行调整后,在对照性疾病即慢性丙型肝炎中也出现了穿入现象和玫瑰花环改变。Kupffer细胞透明颗粒最初被认为是儿童AIH的一种特殊组织学表现⁴⁸,其边界清楚,在Kupffer细胞内呈嗜酸性周期性酸-希夫淀粉酶耐药沉积。在临床实践中,AIH肝脏组织学的鉴别诊断通常为药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI),包括药物诱导的AIH样肝损伤。虽然桥接性纤维化罕见及高级别纤维化的缺乏为提示DILI的线索,但在急性AIH和DILI鉴别诊断中并非如此^[49]。据报道,17%~30%的成年AIH患者有非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎的组织学表现,这些重叠疾病的出现提示患者肝脏相关死亡风险增加^[50]。

5.4 AIH分型 AIH特征之一是存在循环自身抗体,如抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)、平滑肌抗体(smooth-muscle antibody, SMA)、可溶性肝抗原/肝胰腺自身抗体(soluble liver antigen/liver-pancreas, SLA/LP)和肝肾微粒体自身抗体(liver-kidney microsome, LKM)。此外,核周抗中性粒细胞胞浆抗体(perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, pANCA)和肝细胞溶质抗原1型抗体(antibodies to liver cytosol antigen type 1, 抗-LC-1)在AIH患者中也较常见^[5]。如AIH患者中存在抗线粒体抗体(antimitochondrial antibodies, AMA),则需考虑重叠综合征^[51]。根据抗体谱,AIH可分为两种类型:与HLA-DR3和HLA-DR4相关的1型AIH以ANA和SMA为特征,或抗-SLA/LP阳性,约占所有病例的90%;而与HLA-DR3相关的2型AIH则显示LKM1抗体阳性和(或)

抗LC-1阳性^[3,5]。AIH 2型主要影响青少年和儿童,急性起病,病程更为严重,易复发^[52]。

5.5 诊断 国际自身免疫性肝炎组织于1999年发布了AIH修订诊断标准(RDC)^[2],并于2008年发布了简化诊断标准(SDC)^[53]。RDC和SDC都包括组织学特征,并通过间接免疫荧光检测高滴度的自身抗体。在美国,抗ANA、SMA、抗F-actin抗体、抗LKM1抗体和抗SLA抗体均采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)等检测^[54],由于ELISA单位不能转化为特定的自身抗体滴度,不能使用ELISA单位来赋予额外的分数。因此,ELISA检测自身抗体可能会低估RDC或SDC评分^[55]。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)急性肝衰竭研究组提出,AIH表现为急性肝衰竭患者的额外诊断标准应包括多小叶坏死、淋巴浆细胞炎性浸润、淋巴滤泡和中央静脉周围炎的中央带状坏死的组织学证据^[44]。对于有复杂的合并疾病史、多种药物治疗或饮酒史的AIH患者,RDC比SDC诊断更准确^[55]。然而,更复杂的RDC和更简单的SDC对具有这些标准中经典特征的AIH患者的诊断准确性相同。因此,对于具有典型AIH生物化学、血清学和组织学特征的患者,首选SDC^[20]。一项回顾性研究证实了RDC(97.9%)和SDC(97%)的高特异性^[56]。但正如预期,使用RDC的AIH成人“可能”诊断的概率(9%)低于SDC(15%),且RDC和SDC评分一致性仅为79%^[57]。在SDC评分为“可能”或“非诊断性”的患者中,RDC评分可将AIH概率修改为“确定”。我国RDC和SDC的验证研究认为RDC优势主要为将这些研究纳入了相关免疫疾病的评分^[58,59]。因此,任何SDC评分为“可能”或“非诊断性”的患者都应使用RDC重新评估。

6 治疗

AIH治疗目的是诱导稳定的疾病缓解。生化缓解是指各种相关酶水平和IgG水平降至正常^[3,9,42],虽处于正常范围但水平较高的患者出现组织学疾病活动性及再激活的风险仍较大。生物化学反应越好,缓解所需的组织学证实性操作就越少。如在最佳药物治疗后实验室检查仍不正常,且可能伴药物毒性或其他并发肝病如非酒精性脂肪性肝炎时,则建议进行随访活检^[60]。当考虑随访活检时,应意识到组织学缓解比生物化学缓解需要更长时间。

6.1 一线治疗方案 AIH患者的长期预后已被证实可通过免疫抑制治疗得到改善,包括单独使用皮质类固醇激素、较低剂量皮质类固醇激素和硫唑

嘌呤联合使用^[61]。这些方案一直被视为AIH的一线治疗方案。2019年美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)实践指南更新了推荐的一线治疗方案:泼尼松单药治疗(40~60 mg/d)或泼尼松(20~40 mg/d)或布地奈德(9 mg/d)和硫唑嘌呤(50~100 mg/d)的联合治疗^[62]。2015年欧洲肝脏研究协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)指南提出,以0.5~1 mg/(kg·d)泼尼松龙作为初始治疗,随后加用硫唑嘌呤(50 mg/d)^[9]。AASLD同样表明,应在开始进行硫唑嘌呤治疗前观察2周,以确认患者的类固醇反应性,并评估患者硫嘌呤-S-甲基转移酶(thiopurine S-methyltransferase, TPMT)的状态,以预防硫唑嘌呤诱导的肝炎。TPMT为硫嘌呤(包括硫嘌呤)合成酶,TPMT基因的单核苷酸多态性导致的酶活性丧失使患者特别是欧洲和非洲后裔更易发生硫嘌呤相关的肝损伤^[62]。在日本,硫唑嘌呤于2018年被批准用于AIH的治疗。日本难治性肝胆疾病研究小组发布的AIH实践指南建议即将接受硫唑嘌呤治疗的患者应评估NUDT15而非TPMT基因变异以排除硫嘌呤所致早期严重白细胞减少和脱发的可能性^[63]。

关于泼尼松(龙)起始剂量与确保缓解的相关性,一项来自5个欧洲国家9个中心的回顾性研究表明,在高剂量[$\geq 0.5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]和低剂量[$< 0.5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]泼尼松(龙)组间,6个月转氨酶正常化率无显著差异^[64]。对于大多数(> 85%)使用硫唑嘌呤作为维持治疗的患者,初始治疗应用低剂量泼尼松(龙)可显著减少不必要的泼尼松(龙)剂量暴露。AASLD关于泼尼松或泼尼松龙单独或与硫唑嘌呤联合作为新诊断AIH患者的一线治疗是否优于布地奈德和硫唑嘌呤联合治疗的系统回顾研究和Meta分析显示,与泼尼松+硫唑嘌呤组相比,布地奈德+硫唑嘌呤组的生物化学缓解率更高($OR = 2.19$; 95%CI: 1.30~3.67),其认为这一发现为高级别证据^[65]。因此,AASLD建议布地奈德联合硫唑嘌呤作为一线治疗方案用于未出现肝硬化或急性严重AIH的儿童和成人AIH患者的治疗^[62]。因门系统分流可能会降低药物疗效,肝硬化患者禁用布地奈德。在西方国家,硫唑嘌呤与泼尼松(龙)或布地奈德联合使用是目前最标准的一线治疗方法。另一方面,泼尼松单药治疗可能适用于包括药物引起的AIH样损伤且预计治疗时间< 6个月的患者^[62]。由于皮质类固醇激素仍是主要的AIH一线治疗药物,在治疗期间需维持骨量以减少有持续危险

因素的患者出现治疗相关性骨质疏松症^[66]。每2~3年复查1次的患者应在基线时完成骨密度测量,所有糖皮质激素治疗患者均建议补充钙(1000~1200 mg/d)和维生素D(400~800 IU/d)^[67],双膦酸盐治疗也适用于骨质疏松症患者^[68]。

6.2 二线治疗方案 AIH二线治疗目的是治疗难治性、不完全生物化学应答和药物不耐受的经一线治疗的患者。目前,二线治疗药物包括霉酚酸酯、钙调磷酸酶抑制剂(环孢素A、他克莫司)、巯基嘌呤和生物制剂(如英夫利昔单抗)。霉酚酸酯是一种DNA合成抑制剂,适用于器官移植或狼疮肾炎后的免疫抑制治疗。在一项Meta分析中,霉酚酸酯+泼尼松的联合治疗被证实是最广泛使用的二线治疗,89%患者实现了组织学缓解^[69]。最近一项研究也证实了霉酚酸酯作为二线治疗方案对标准治疗失败患者的有效性,其生物化学缓解率为60%^[70]。AASLD在2019年有条件推荐低证据等级的建议:成人和儿童治疗失败或不完全生化应答的AIH患者,可使用霉酚酸酯或他克莫司来实现和维持生物化学缓解^[62]。

6.3 恶化、发作和复发 在皮质类固醇激素/硫唑嘌呤维持治疗过程中,有大量AIH患者自发且无症状地经历生化恶化或复燃,即ALT升高伴或不伴IgG升高。2019年AASLD实践指南将“复发”定义为缓解、停药或不坚持治疗后发生的疾病恶化^[62]。有研究称多次复发往往预示预后较差^[71],但其对复发的定义与AASLD的定义不同。遵循AASLD关于一线或二线药物生物化学缓解诱导的治疗规则可减少恶化。停药后的复发(通常发生在12个月内)和恶化应适当处理,可通过增加剂量或重新使用免疫抑制剂,或增加二线药物以达到重新(生物化学)缓解。而调节心理压力也与疾病恶化有关,在一项病例对照研究中,心理压力与药物逐渐减量或复燃后的复发有关^[72]。

6.4 肝移植 AIH伴失代偿性肝硬化或急性肝衰竭是肝移植(liver transplant, LT)的适应证。在美国移植接受者科学注册(2002年至2019年)中,3.3%肝移植患者的主要病因是AIH^[73]。在前瞻性欧洲多中心肝移植注册(1998年至2017年)中,AIH肝移植患者的总生存率与酒精相关肝硬化肝移植患者相似,但低于原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)肝移植和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)肝移植患者^[74]。AIH肝移植患者术后5年、10年、15年的生存率分别为79.4%、70.8%、60.3%。与其他组相比,AIH

肝移植患者感染风险更高,特别是致命真菌感染导致死亡和移植物功能丧失^[74]。肝移植后是否需长期糖皮质激素治疗仍存在争议,部分原因是接受肝移植的成年AIH患者与其他肝病患者相比,急性、激素抵抗和慢性排斥反应发生更频繁^[75],同时也有移植后再发作的风险^[76]。AASLD对AIH肝移植患者持续糖皮质激素治疗的系统回顾和Meta分析表明,可考虑逐步停用糖皮质激素,但证据等级非常低^[62]。

7 重叠综合征及其治疗

AIH可能与胆汁淤积性表现有关,也可能与PBC或PSC(通常称为重叠综合征)的临床特征有关。目前,我国《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)》将重叠综合征定义为:患者同时或在病程不同阶段存在两种自身免疫性肝病的临床、血清学、组织学特征称为自身免疫性肝病重叠综合征(简称重叠综合征),以AIH-PBC重叠综合征最为多见^[3]。而国际自身免疫性肝炎组织指出,重叠综合征应被定义为一种独特的自身免疫性肝病,但应根据占主导地位的自身免疫性肝病进行分类,并伴其他自身免疫性肝病特征^[77]。目前,尚无明确的AIH合并PBC或PSC诊断标准^[77]。在儿童中,不存在AIH和PBC重叠,但AIH和PSC重叠较成人更常见。

AIH-PBC重叠综合征中有5%~35%的AIH患者即使无胆管病变,PBC血清学标志物即抗线粒体抗体均呈阳性^[78]。同时出现和续贯出现的AIH-PBC重叠综合征也应分别考虑,在最初诊断时存在破坏性胆管炎应被怀疑为前者,而生物化学缓解后胆汁淤积标志物偶尔升高更应考虑为后者^[49]。确定AIH-PBC重叠的“巴黎标准”对典型病例具有较高诊断价值^[79],这一标准也被我国《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)》所采纳,但这一标准可能会漏诊胆汁淤积不严重的病例^[80]。国际自身免疫性肝炎组织的声明并不赞同巴黎标准,甚至不赞同关于诊断AIH-PBC重叠的AIH修订标准^[77]。但根据疑似AIH-PBC重叠患者对免疫抑制剂的治疗反应进行重新评估可能是现实和有必要的。而在AIH-PBC重叠综合征治疗方面,目前仍建议以泼尼松(龙)联合熊去氧胆酸进行治疗,可能有利于缓解病情,改善患者预后^[3]。对泼尼松(龙)联合熊去氧胆酸治疗效果欠佳或泼尼松(龙)不良反应明显者,可联合免疫抑制剂如硫唑嘌呤进行治疗^[3]。而对初始免疫抑制无应答的患者,二线免疫抑制剂(环孢素A、他克莫司、吗替麦考酚酯)的生物化学缓解率为54%^[81]。

AIH-PSC重叠诊断依据如下:①AIH典型特征;②AMA缺失;③内镜或磁共振成像显示大胆管

PSC或小胆管PSC,肝活检显示“洋葱皮”样导管周纤维化^[80]。并发溃疡性结肠炎伴AIH是AIH-PSC重叠的关键指征,尤其是儿童患者。对于AIH-PSC重叠综合征患者,熊去氧胆酸(15~20 mg/kg)联合糖皮质激素[泼尼松(龙)]治疗可改善患者血清生物化学指标,但组织学及长期疗效未得到证实^[3]。

8 AIH合并病毒性肝炎

丙型肝炎病毒感染患者偶尔伴AIH血清和组织学标记物阳性,因此有必要对慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)-AIH重叠综合征进行鉴别诊断。研究证实,直接抗病毒药物(direct acting antiviral, DAA)治疗具有AIH特征的CHC患者,其ALT很快下降至正常范围,治疗6个月后AIH血清标志物开始下降,超过50%患者完全康复^[82]。在开启DAA治疗CHC时代后,CHC-AIH重叠综合征可能成为一种历史。

9 展望

AIH发病机制尚未完全明确,随着进一步研究,治疗方案也会有相应变化。但在治疗过程中,应考虑患者生活质量,有研究表明AIH患者健康相关生活质量严重受损^[83],因此应从个性化管理角度进行评估,包括适当的一线治疗甚至潜在的治疗方法,并预测停药后的治疗成功率。采用多层面方法维持AIH患者的持久健康。

参考文献

- [1] MACKAY I R. Historical reflections on autoimmune hepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(21):3292-3300.
- [2] ALVAREZ F, BERG P A, BIANCHI F B, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 1999, 31(5):929-938.
- [3] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1):9-22.
- [4] CZAJA A J. Global disparities and their implications in the occurrence and outcome of autoimmune hepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(9):2277-2292.
- [5] BISCHOFF S, YESMEMBETOV K, ANTONI C, et al. Autoimmune hepatitis: a review of established and evolving treatments[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2020, 29(3):429-443.
- [6] TAKAHASHI A, ARINAGA-HINO T, OHIRA H, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(5):631-640.
- [7] KIM B H, CHOI H Y, KI M, et al. Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea[J]. Plos One, 2017, 12(8):e0182391.
- [8] Gadour E. Autoimmune hepatitis: Treatment Options and Management Review. Cureus. 2021;13(6):e15682.

- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*,2015,63(4):971-1004.
- [10] YANG F, WANG Q, BIAN Z, et al. Autoimmune hepatitis: east meets west[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2015,30(8):1230-1236.
- [11] WANG QX, YAN L, MA X. Autoimmune hepatitis in the Asia-Pacific Area[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2018,6(1):48-56.
- [12] TANAKA A. Autoimmune hepatitis: 2019 update[J]. *Gut Liver*,2020,14(4):430-438.
- [13] LIBERAL R, KRAWITT E L, VIERLING J M, et al. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis[J]. *J Autoimmun*,2016,75:6-19.
- [14] YUKSEL M, WANG Y, TAI N, et al. A novel "humanized mouse" model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation[J]. *Hepatology*,2015,62(5):1536-1550.
- [15] LIN R, ZHOU L, ZHANG J, et al. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2015,8(5):5153-5160.
- [16] LOPHAVEN S N, LYNGE E, BURISCH J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980-2013: a nationwide cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2017,45(7):961-972.
- [17] DE BOER Y S, VAN GERVEN N M, ZWIERS A, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1[J]. *Gastroenterology*,2014,147(2):443-452.e5.
- [18] DONALDSON P T. Genetics in autoimmune hepatitis[J]. *Semin Liver Dis*,2002,22(4):353-364.
- [19] DONALDSON P T. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis[J]. *Gut*,2004,53(4):599-608.
- [20] MIELI-VERGANI G, VERGANI D, CZAJA A J, et al. Autoimmune hepatitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2018,4:18017.
- [21] ELFARAMAWY A A, ELHOSSINY R M, ABBAS A A, et al. HLA-DRB1 as a risk factor in children with autoimmune hepatitis and its relation to hepatitis A infection[J]. *Ital J Pediatr*,2010,36:73.
- [22] OLIVEIRA L C, PORTA G, MARIN M L, et al. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes[J]. *Autoimmun Rev*,2011,10(4):189-193.
- [23] MA Y, BOGDANOS D P, HUSSAIN M J, et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2[J]. *Gastroenterology*,2006,130(3):868-882.
- [24] VERGANI D, CHOUDHURI K, BOGDANOS D P, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis[J]. *Clin Liver Dis*,2002,6(3):727-737.
- [25] MIYAKAWA H, KITAZAWA E, KIKUCHI K, et al. Immunoreactivity to various human cytochrome P450 proteins of sera from patients with autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B, and chronic hepatitis C[J]. *Autoimmunity*,2000,33(1):23-32.
- [26] MICHEL G, RITTER A, GERKEN G, et al. Anti-GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases[J]. *Lancet*,1992,339(8788):267-269.
- [27] LUNEL F, ABUAF N, FRANGEUL L, et al. Liver/kidney microsome antibody type 1 and hepatitis C virus infection[J]. *Hepatology*, 1992,16(3):630-636.
- [28] HOLDENER M, HINTERMANN E, BAYER M, et al. Breaking tolerance to the natural human liver autoantigen cytochrome P450 2D6 by virus infection[J]. *J Exp Med*,2008,205(6):1409-1422.
- [29] EBRAHIMKHANI M R, MOHAR I, CRISPE I N. Cross-presentation of antigen by diverse subsets of murine liver cells[J]. *Hepatology*, 2011,54(4):1379-1387.
- [30] ICHIKI Y, AOKI C A, BOWLUS C L, et al. T cell immunity in autoimmune hepatitis[J]. *Autoimmun Rev*,2005,4(5):315-321.
- [31] SCHRODER K, HERTZOG P J, RAVASI T, et al. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions[J]. *J Leukoc Biol*,2004,75(2):163-189.
- [32] MURATORI L, PAROLA M, RIPALTI A, et al. Liver/kidney microsomal antibody type 1 targets CYP2D6 on hepatocyte plasma membrane[J]. *Gut*,2000,46(4):553-561.
- [33] ZHAO L, TANG Y, YOU Z, et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression[J]. *Plos One*,2011,6(4):e18909.
- [34] SAKAGUCHI S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance[J]. *Cell*,2000,101(5):455-458.
- [35] LONGHI M S, MA Y, MIELI-VERGANI G, et al. Regulatory T cells in autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*,2012,57(4):932-933.
- [36] LIBERAL R, GRANT C R, HOLDER B S, et al. In autoimmune hepatitis type 1 or the autoimmune hepatitis-sclerosing cholangitis variant defective regulatory T-cell responsiveness to IL-2 results in low IL-10 production and impaired suppression[J]. *Hepatology*,2015,62(3):863-875.
- [37] LONGHI M S, MA Y, BOGDANOS D P, et al. Impairment of CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells in autoimmune liver disease[J]. *J Hepatol*,2004,41(1):31-37.
- [38] FERRI S, LONGHI M S, DE MOLO C, et al. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*,2010,52(3):999-1007.
- [39] LIBERAL R, GRANT C R, HOLDER B S, et al. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway[J]. *Hepatology*,2012,56(2):677-686.
- [40] BEHAIRY B E, EL-ARABY H A, ABD EL KADER H H, et al. Assessment of intrahepatic regulatory T cells in children with autoimmune hepatitis[J]. *Ann Hepatol*,2016,15(5):682-690.
- [41] KRAWITT E L. Autoimmune hepatitis[J]. *N Engl J Med*,2006,354(1):54-66.
- [42] MANNS M P, CZAJA A J, GORHAM J D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2010,51(6):2193-2213.
- [43] PRATT D S, FAWAZ K A, RABSON A, et al. A novel histological lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis[J]. *Gastroenterology*,1997,113(2):664-668.
- [44] STRAVITZ R T, LEFKOWITCH J H, FONTANA R J, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria[J]. *Hepatology*,2011,53(2):517-526.
- [45] BENSELER V, WARREN A, VO M, et al. Hepatocyte entry leads to degradation of autoreactive CD8 T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2011,108(40):16735-16740.
- [46] CZAJA A J. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis[J]. *Can J Gastroenterol*,2013,27(7):417-423.

- [47] GURUNG A, ASSIS D N, MCCARTY TR, et al. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal[J]. *Hum Pathol*,2018,82:51-60.
- [48] TUCKER S M, JONAS M M, PEREZ-ATAYDE A R. Hyaline droplets in Kupffer cells: a novel diagnostic clue for autoimmune hepatitis[J]. *Am J Surg Pathol*,2015,39(6):772-778.
- [49] KOMORI A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis[J]. *Clinical and molecular hepatology*[J]. 2021,27(1):58-69.
- [50] DE LUCA-JOHNSON J, WANGENSTEEN K J, HANSON J, et al. Natural history of patients presenting with autoimmune hepatitis and coincident nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Dis Sci*,2016,61(9):2710-2720.
- [51] LOHSE A W, ZUM BÜSCHENFELDE K H, FRANZ B, et al. 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[J]. *Hepatology*, 1999,29(4):1078-1084.
- [52] CZAJA A J, MANNS M P. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view[J]. *Am J Gastroenterol*, 1995,90(8):1206-1211.
- [53] HENNES E M, ZENIYA M, CZAJA A J, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*,2008,48(1):169-176.
- [54] LIBERAL R, GRANT C R, LONGHI M S, et al. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis[J]. *Autoimmun Rev*,2014,13(4-5):435-440.
- [55] VIERLING J M. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes: diagnosis and management[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2015,13(12):2088-2108.
- [56] GATSELIS N K, ZACHOU K, PAPAMICHALIS P, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score?[J]. *Dig Liver Dis*,2010,42(11):807-812.
- [57] CZAJA A J. Comparability of probable and definite autoimmune hepatitis by international diagnostic scoring criteria[J]. *Gastroenterology*,2011,140(5):1472-1480.
- [58] QIU D, WANG Q, WANG H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients[J]. *J Hepatol*,2011,54(2):340-347.
- [59] LI Y, PENG M, GONG G. Evaluation of the revised versus the simplified scoring system in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Exp Ther Med*,2014,7(1):131-136.
- [60] FERRE E M, ROSE S R, ROSENZWEIG S D, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy[J]. *JCI Insight*,2016,1(13):e88782.
- [61] LAMERS M M, VAN OIJEN M G, PRONK M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *J Hepatol*,2010,53(1):191-198.
- [62] MACK C L, ADAMS D, ASSIS D N, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*,2020,72(2):671-722.
- [63] MORIYAMA T, NISHII R, PEREZ-ANDREU V, et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity[J]. *Nat Genet*,2016,48(4):367-373.
- [64] PAPE S, GEVERS T J G, BELIAS M, et al. Prednisolone dosage and chance of remission in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2019,17(10):2068-2075.e2.
- [65] VIERLING J M, KERKAR N, CZAJA A J, et al. Immunosuppressive treatment regimens in autoimmune hepatitis: systematic reviews and Meta-analyses supporting American Association for the Study of Liver Diseases guidelines[J]. *Hepatology*,2020,72(2):753-769.
- [66] American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders[J]. *Gastroenterology*,2003,125(3): 937-940.
- [67] LONG M D, THINY M T, SANDLER R S, et al. Bone health in a tertiary-care gastroenterology and hepatology population[J]. *Dig Dis Sci*,2010,55(8):2263-2269.
- [68] SUZUKI Y, NAWATA H, SOEN S, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update[J]. *J Bone Miner Metab*,2014,32(4):337-350.
- [69] DE LEMOS-BONOTTO M, VALLE-TOVO C, COSTABEBER A M, et al. A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2018,30(2):212-216.
- [70] NICOLL A J, ROBERTS S K, LIM R, et al. Beneficial response to mycophenolate mofetil by patients with autoimmune hepatitis who have failed standard therapy, is predicted by older age and lower immunoglobulin G and INR levels[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2019,49(10):1314-1322.
- [71] YOSHIZAWA K, MATSUMOTO A, ICHIJO T, et al. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*,2012,56(2):668-676.
- [72] SRIVASTAVA S, BOYER J L. Psychological stress is associated with relapse in type 1 autoimmune hepatitis[J]. *Liver Int*,2010,30(10):1439-1447.
- [73] YOUNOSSI Z M, STEPANOVA M, ONG J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in the United States[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2021,19(3):580-589.e585.
- [74] HEINEMANN M, ADAM R, BERENGUER M, et al. Longterm survival after liver transplantation for autoimmune hepatitis: results from the European Liver Transplant Registry[J]. *Liver Transpl*,2020,26(7):866-877.
- [75] HAYASHI M, KEEFFE E B, KRAMS S M, et al. Allograft rejection after liver transplantation for autoimmune liver diseases[J]. *Liver Transpl Surg*,1998,4(3):208-214.
- [76] MILKIEWICZ P, GUNSON B, SAKSENA S, et al. Increased incidence of chronic rejection in adult patients transplanted for autoimmune hepatitis: assessment of risk factors[J]. *Transplantation*,2000,70(3):477-480.
- [77] BOBERG K M, CHAPMAN R W, HIRSCHFELD G M, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue[J]. *J Hepatol*,2011,54(2):374-385.
- [78] GATSELIS N K, DALEKOS G N. Molecular diagnostic testing for primary biliary cholangitis[J]. *Expert Rev Mol Diagn*,2016,16(9):1001-1010.

- [79] CHAZOULLERES O, WENDUM D, SERFATY L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy[J]. Hepatology,1998,28(2):296-301.
- [80] CZAJA A J. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2014,12(9):1430-1438.
- [81] OZASLAN E, EFE C, HEURGUE-BERLOT A, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2014,12(5):863-869.
- [82] SIMOES C C, SALDARRIAGA O A, UTAY N S, et al. Direct-acting antiviral treatment of patients with hepatitis C resolves serologic and histopathologic features of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology Commun,2019,3(8):1113-1123.
- [83] JANIK M K, WUNSCH E, RASZEJA-WYSZOMIRSKA J, et al. Autoimmune hepatitis exerts a profound, negative effect on health-related quality of life: a prospective, single-centre study[J]. Liver Int,2019,39(1):215-221.

收稿日期: 2021-12-22

路遥, 孙芳芳, 曾湛, 等. 自身免疫性肝炎研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022,14(4):1-9.

• 消息 •

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录, 且拥有国家新闻出版署等多种网上查询路径。

本刊特色栏目:

- (1) 继续教育园地(视频);
- (2) 临床病例荟萃(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策, 贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针, 反映我国感染病临床和科研工作的重大进展, 促进国内外感染病学学术交流。

欢迎登陆本刊采编系统, 网址为: <http://zhshylcgr.j-ditan.com/>, 欢迎您点击和投稿。您只需简单登陆, 即可免费下载期刊的PDF版文章。

本刊为双月刊, 每期定价28元, 全年定价168元。编辑部常年办理邮购, 邮发代号: 80-729, 欢迎订阅。

通讯地址: 北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059