

特殊临床表型及特殊人群 自身免疫性肝炎诊治现状

韩冰¹, 涂传涛² (1. 同济大学附属上海市第四人民医院 消化内科, 上海 200434; 2. 复旦大学附属上海市公共卫生临床中心 消化内科, 上海 201508)

摘要: 随着对自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)认识的不断深入, 国内报道发病率呈上升趋势, 不再认为是少见疾病。对典型表现的AIH患者可遵循指南进行诊断与治疗。然而, AIH具有明显的异质性特征, 对少部分特殊人群或特殊临床表型的患者, 临床诊治仍面临困难与挑战。临床实践中, 尤其应针对患者的特殊情况进行个体化精准施策。本文基于相关临床最新进展并结合最新指南共识的意见, 就如何准确把握这类特殊临床问题以及实施个体化的处理策略进行综述。

关键词: 自身免疫性肝炎; 免疫抑制剂; 特殊人群; 治疗; 糖皮质激素

Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in specific clinical phenotypes and patient populations: current concepts

Han Bing¹, Tu Chuantao² (1. Department of Gastroenterology and Hepatology, Shanghai Fourth People's Hospital affiliated to Tongji University, Shanghai 200434, China; 2. Department of Gastroenterology, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China)

Abstract: With the deepening understanding of autoimmune hepatitis (AIH), the incidence of AIH in China are increasing, which is no longer considered as a rare disease. AIH patients with typical manifestations can be diagnosed and treated according to the guidelines. However, AIH is characterized by obvious heterogeneity. For a small number of patients with special populations or special clinical phenotypes, there are still many difficulties and challenges in clinical diagnosis and treatment. In clinical practice, it is especially emphasized that individualized and precise measures should be carried out according to the specific conditions of patients. Based on the latest clinical progress and the consensus opinion of the latest guidelines, this article reviewed how to accurately grasp such special clinical problems and implement individualized treatment strategies.

Key words: Autoimmune hepatitis; Immunosuppressive agents; Special population; Treatment; Corticosteroids

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种免疫介导的肝脏炎症性疾病, 发病机制仍不明确。循环自身抗体阳性和血清免疫球蛋白升高是其典型临床特点^[1-3]。近年来, 随着对AIH认识的深入, 国内报道发病率呈上升趋势, 不再认为是罕见疾病^[2,4]。AIH病程可从急性肝炎进展至慢性肝病, 最终导致肝硬化和肝衰竭, 少数以急性或慢加急性肝衰竭起病, 还有部分患者起病呈隐匿性, 以肝硬化及其并发症就诊, 为进一步明确肝硬化的病因才

最终得以确诊AIH^[1-3]。鉴于80%~85%的AIH患者对免疫抑制剂治疗具有良好应答^[1,3], 若能早期诊断并及时规范化治疗, 绝大部分患者能有效阻止或延缓肝硬化形成, 避免肝移植, 预后良好。因此, 在临床实践中强调AIH的早期诊断与及时处理对提高总体生存率、改善预后尤为关键。

对于临床表现典型的AIH, 根据临床表现、生物化学免疫检查及肝穿刺病理评估, 按照国际自身免疫性肝炎协作组(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)诊断积分系统或2008年推出的IAIHG简化诊断标准易于确诊^[1,3]。然而, AIH的临床表现受年龄、环境、遗传、激素水平等因素

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.04.004

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81970531); 上海市虹口区卫生健康委员会面上项目(虹卫2002-16)

通讯作者: 涂传涛 Email: tuchuantao@hotmail.com

的影响,具有明显异质性^[3,5]。因此,对于临床表现不典型,尤其是具有不同临床背景的特殊人群及特殊临床表型,如以急性或暴发性肝衰竭为首表现、轻微无症状、老年、妊娠期女性以及儿童等,对这些特殊患者及临床表型的诊断与治疗仍面临一定的挑战,是临床医师处理的难点^[3,6]。本文基于国内外文献资料并结合最新的指南意见,就如何把握这些特殊的临床问题以及实施个体化处理策略进行综述。重点阐述目前临床处理的基本观念及其新进展。

1 特殊临床表型的AIH

1.1 以急性重型或暴发性肝衰竭为首表现的AIH 20%~75%的AIH以急性发病,表现为急性肝炎,极少数以急性或暴发性肝衰竭表现起病^[6-11],还有部分隐匿的慢性肝病病程中自发加重类似急性肝衰竭表现^[3,5]。急性重症AIH(acute severe autoimmune hepatitis, AS-AIH)被界定为既往没有明确慢性肝病的患者,出现急性黄疸发作(< 30 d)且凝血酶原国际标准化比值 ≥ 1.5 ^[10,11]。因AS-AIH早期确诊存在一定困难,其发病率通常被低估。50%~60%的AS-AIH患者进展至急性肝衰竭预后极差,死亡率高达20%,且20%需要肝移植^[11-13]。一项来自亚太地区的多中心临床研究表明,AIH相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)占2.9%,其中女性患者占70%^[9]。Gawande等^[8]研究表明180例ACLF患者中AIH占0.94%。从临床表现和肝功能指标(转氨酶、胆红素、白蛋白及 γ -谷氨酰转肽酶等)易将急性起病与慢性表型相鉴别,病理组织学也是鉴别的关键,急性期多表现为小叶中央型(3区)坏死伴浆细胞浸润和胆管损伤^[3,10,12]。小叶中央型坏死为早期病理组织学改变,不具有特异性,通常易用急性病毒性肝炎、药物或毒物所致肝损伤来解释,往往忽视AIH的诊断^[12]。随着病程进展可表现为典型的界面性肝炎,这是AIH的病理组织学标志。

循环自身抗体阳性和高 γ -球蛋白血症,尤其是血清免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)升高支持AIH的诊断,但这些指标既不具有特异性,也不是诊断所必需。需要指出的是,32%~51%急性肝衰竭的AIH患者自身抗体阳性^[10,12],急性期早期自身抗体可为阴性,占10%~40%,但仍有30%~40% AS-AIH患者中抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)为阴性或弱阳性,25%~47%的患者血清IgG水平正常^[13,14],这无疑会增加确诊的难度。因此肝组织学评估确定诊断非常关键,应用IAIHG诊断积分系统或简化AIH诊断积分标准能提

高确诊率^[10-13]。

36%~100%的AS-AIH患者早期应用糖皮质激素治疗(通常单用泼尼松或泼尼松龙)能有效抑制炎症活动,延迟治疗会影响疗效,同时还会因存在感染使治疗进一步复杂化^[2,12-14]。相对于慢性起病的AIH患者,急性表型的AIH患者对糖皮质激素治疗应答的反应性低,在决定开始应用免疫抑制剂前需充分权衡感染并发症的风险^[10-13,16]。短期生存率以及是否需紧急肝移植取决于患者对治疗的应答性和应答速度,通常在2周内能大致判断糖皮质激素的效果及疾病发展趋势^[1,11,12]。在无肝性脑病的情况下,也有建议使用1 mg/(kg·d)糖皮质激素,7 d后再行评估疗效^[1,11]。在治疗过程中应密切监测实验室指标,如反映肝脏炎症的指标减轻、胆红素水平降低、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)改善,提示应继续使用糖皮质激素并延缓肝移植。相反,经过1~2周治疗,胆红素进行性升高、PT进行性延长或凝血酶原活动度低于40%以及肝脏组织学出现多腺泡坏死则提示预后不良,应推荐紧急肝移植治疗^[13,15-17]。日本一项纳入40例暴发性AIH患者的资料显示,在未行肝移植治疗的15例患者中,7例(17.5%)死亡,仅有8例存活,该研究提示糖皮质激素治疗效果并不明显^[13]。相反,另一项研究报道32例AS-AIH患者中23例使用以糖皮质激素为基础的治疗方案,结果57%的患者(13例)对治疗有应答^[14]。总之,对于该类型AIH患者,糖皮质激素治疗的效果还存在争议,并且不能提高总体生存率^[1,10]。

在糖皮质激素治疗前准确预测患者对治疗的应答性对制定合理的救治方案非常重要^[11,16-19]。然而,目前尚无可靠的临床或实验室指标能准确预测糖皮质激素治疗的应答性^[11]。研究提示血清学自身抗体阴性或ANA滴度偏低的患者对糖皮质激素应答性更好,对这类非典型表现的重症患者及时确诊并早期给予糖皮质激素治疗更获益^[10,16]。也有学者认为终末期肝病模型(model of end stage liver disease, MELD)评分有助于评估糖皮质激素的治疗风险、权衡疾病改善或恶化以及判断是否需肝移植治疗^[11,17,18]。糖皮质激素治疗7 d后MELD超过20分是简易和可靠的预后指标,可作为启动二线药物治疗或紧急肝移植的指导,尤其是伴有肝性脑病加重的患者^[18]。起病时MELD评分超过12分预示糖皮质激素治疗将失败,其敏感性为97%,特异性为68%,对这类患者应提高警惕并及时作肝移植准备。近期,一项基于亚洲人群的以ACLF为表现的AIH研究证实,年龄偏大、MELD > 27分、出

现3期以上肝性脑病的患者预示对糖皮质激素应答性差,推荐肝移植治疗^[9]。但Yeoman等^[19]的研究并不支持MELD积分的评估价值。另有研究认为治疗7 d内MELD-Na评分的改变作为预测应答指标优于MELD评分^[17,20]。

1.2 轻微型无症状的AIH 目前的临床研究数据或诊疗指南所推荐的治疗方案均是基于严格筛选的活动性重度患者。重度AIH的界定基于以下两点:

①具有临床症状且天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平超过10倍正常值上限(upper limit of normal, ULN);②AST超过5倍ULN和 γ -球蛋白超过2倍ULN,并且组织学上至少有界面性肝炎^[1,3,5]。反之,就归于轻微型AIH。临床上12%~34%的患者无症状^[1,2,6],典型的无症状患者以男性多见,起病时转氨酶、胆红素和IgG水平低于有症状的患者,肝组织学评分也低于有症状的患者,但肝硬化的发生率与有症状AIH患者类似^[21,22]。轻型AIH的自然史尚不明确,26%~70%的无症状患者在随访2~120个月内最终出现临床症状^[1]。早期研究表明,实验室和组织学表现轻微的AIH患者,未经治疗的5年和10年生存率分别超过90%和80%,预后与接受免疫抑制剂治疗的轻度患者无差异,甚至明显优于重型患者^[22]。相反,一项纳入282例AIH患者(其中轻型137例,重型145例)的临床研究表明,与接受糖皮质激素治疗的轻型患者和重度患者相比,未接受治疗的无症状轻型患者10年生存率偏低(67% vs 98%, $P=0.01$),未治疗组和治疗组达到满意缓解标准的患者分别为12%和63%,有显著差异($P=0.006$)^[23]。该结论还有待于大规模临床研究进一步验证。

对中重度AIH患者推荐免疫抑制剂治疗作为一线治疗,其益处是显而易见的^[1,3,24]。然而,对轻微型患者免疫抑制剂治疗的优缺点并未有严格的、大规模临床研究评价。客观上,轻微型患者有时确诊比较困难,甚至有时也难以排除病毒性肝炎可能,考虑到长期免疫抑制剂治疗存在一定并发症或不良后果等风险,临床医生往往不会轻易给予糖皮质激素等免疫抑制剂治疗^[3,6],而是给予保肝药物作为替代性治疗方案,对生物化学指标的改善有一定帮助,但能否延缓疾病进展尚不清楚。

尽管轻微型AIH具有进展至肝硬化和肝衰竭的风险,事实上,仍有少部分患者能自发缓解或持续处于非活动性缓解期以至长期生存^[6,22],这也不同程度地弱化了应用免疫抑制剂治疗的必要性。然而,开始糖皮质激素治疗的阈值仍有争议,但至少

不应高于将所有轻微型患者排除在治疗之外。事实上,在无症状患者中,部分患者的肝组织学表现并不轻微,22.7%存在中重度小叶性肝炎,40.9%伴有汇管区纤维化,甚至31.8%达肝硬化程度。因此,肝穿刺在治疗评估及随访中具有重要价值。基于此,甚至有医疗中心认为对轻型无症状的患者不当“等待与观察”^[21],尤其是有进展期肝纤维化和明显炎症活动的组织学证据,应积极应用免疫抑制剂治疗以达到改善症状、延缓组织纤维化进展及提高生存率^[6,24]。

2 特殊人群的AIH

2.1 老年人AIH 60岁以上AIH患者占成人患者的20%~25%^[25,26]。老年人AIH通常无或少有症状^[27,28],且多伴发其他免疫性疾病,这会导致诊断与治疗的延迟^[5,25,26]。有报道表明以急性肝炎为表现的占47%~71%,而这些患者可能被误诊为急性病毒性肝炎或药物性肝炎^[28]。急性发作可能是新近发生的炎症过程,也可能是既往已存在的慢性肝病的加重^[28,29]。荷兰的一项纳入359例AIH患者的研究表明,起病的临床表现或方式不依赖于年龄;与年轻人相比,年龄超过60岁的患者转氨酶与胆红素升高幅度降低^[25,26],但对我国人群的研究提示老年患者血清碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转肽酶水平高于年轻患者^[25]。与年轻患者相比,老年患者在就诊时肝纤维化程度更重,肝硬化及腹水的发生率更高^[28]。一项大规模的美国单中心研究提示,60岁以上患者初诊时肝硬化发生率为33%,而在30岁以下患者人群中发生率仅为10%。但荷兰的资料显示,超过60岁的老年人在诊断时肝硬化发生率并不高于其他年龄组^[26]。老年人和病程持续时间长是发生肝癌的危险因素^[30]。

老年AIH患者ANA和抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, SMA)具有相对特异性,而抗肝肾微粒体抗体1型(anti-liver kidney microsomal antibody type 1, LKM-1)阳性率较低^[5,29]。老年患者往往同时伴发其他免疫性疾病,如自身免疫性甲状腺炎、Graves病和风湿性关节炎等。这些系统性疾病的临床表现或导致免疫状态的改变,易掩盖肝病表现或分散医生对肝病的关注度,在诊断时应尤其注意^[5]。

对老年患者多主张糖皮质激素与硫唑嘌呤联合治疗,治疗的指征和剂量与年轻人类似,联合治疗可减少激素用量,尽可能避免激素相关不良反应,尤其是已存在的骨质疏松与控制不良的糖尿病^[5,28]。在决定应用硫唑嘌呤前,推荐检测巯基嘌呤甲基转移酶活性,以免发生严重的骨髓抑制等并发症^[1]。也有推荐用布地奈德替代联合治疗方案中的泼尼松

或泼尼松龙^[31]。老年人对联合治疗的应答速度优于年轻人,疾病活动缓解的比例(61%)与年轻人无异(59%),维持治疗(泼尼松10 mg/d联合硫唑嘌呤50 mg/d)的失败率显著低于年轻人(分别为5%和24%, $P=0.03$),撤药后复发率、获得持续性缓解率、需要持续性治疗的比例以及因肝衰竭导致死亡率或需肝移植率在两者间无差异^[5,32]。但诊断AIH的年龄已被确定为总体死亡率的一个重要风险因素,原因可能是老年患者更加虚弱,这会增加整体或肝脏相关死亡的风险^[33]。

老年患者对初始治疗具有良好的耐受性^[29,32],就药物相关不良反应而言,绝经后女性与绝经前女性并无明显差别(分别为49%和33%)。复发后再治疗时,绝经后期女性药物相关并发症的总体发生率明显高于绝经前期患者。为减少药物治疗相关并发症或不良反应,临床上应注意以下问题:①应用联合治疗方案以减少激素用量,维持治疗阶段若出现激素相关不良反应,最好应用硫唑嘌呤单一药物长期维持治疗^[5,28];②初始诱导治疗时间不宜过长;③尽量避免长程治疗(超过18个月)和再诱导治疗;④注意监测骨密度及血糖,事先预防性治疗骨质疏松,如补充钙盐(每日1~1.5 mg)、维生素D₃(每日400 IU)和阿伦磷酸盐(每周70 mg)^[1,5,28,32]。此外,老年患者还应当避免重叠病毒性肝炎感染,必要时接种甲肝疫苗和乙肝疫苗。

2.2 妊娠期女性的AIH AIH在女性中多见,文献报道7%~33%的AIH患者在妊娠期病情发作或复燃,30%~50%在产后复燃^[34-37],复燃多发生于未接受治疗或孕前曾有复燃史的AIH患者。疾病复燃增加了肝脏失代偿的风险,部分AIH患者在妊娠期可自发缓解或病情改善^[36-38]。21%的妊娠期AIH复燃发生于妊娠中期(12周后),58%的患者复燃发生在产后3个月内,发生率在初始妊娠和再次妊娠间无明显差异,但妊娠期AIH发生的预测指标仍不明确^[37]。对于妊娠期新发的AIH女性,临床表现具有一定的复杂性,不仅导致诊断困难,对其个性化的处理也面临一定挑战。此外,对于已存在肝硬化的孕妇,其血容量随着妊娠继续将不断增加,有导致食管胃底静脉曲张破裂出血的风险。建议此类人群在孕前进行食管静脉曲张套扎治疗^[3,38]。

妊娠期AIH无论是复燃还是新发病例,对孕产妇、胎儿或新生儿均存在一定程度的影响,妊娠增加了孕妇早产的风险($RR=3.21$, 95%CI: 1.97~4.92)和低出生体质量胎儿的风险($RR=2.51$, 95%CI: 1.51~4.19)^[34,39],同时伴有较高流

产发生率(14.3%~24%)和严重孕产妇的并发症发生率(通常为7.8%~11%)^[39-44]。妊娠期间继续免疫抑制剂治疗并达到AIH的良好控制会降低这些潜在的风险^[39-42]。一项纳入54例妊娠期AIH患者的回顾性研究提示,孕妇流产率为29.4%,且绝大多数发生在孕20周前,孕产妇严重并发症的发生率为7.8%,无死亡病例,但有54.9%的患者出现转氨酶升高,其中31.4%为AIH疾病加剧所致^[41]。Schramm等^[36]报道了22例新确诊AIH的孕产妇,其中妊娠期发生占21%,产后占52%,73%患者经免疫抑制剂为基础的治疗方案获得血清生物化学指标缓解,死亡或肝移植占9%。AIH患者妊娠高血压、先兆子痫、静脉曲张出血、死产或先天性畸形等不良妊娠事件发生率无明显增加。鉴于产后更易发生AIH激活,建议产后6个月应当密切监测,以便及早发现AIH的复燃^[1,44]。

原有AIH的妊娠期患者临床特征会发生改变,处理也需相应调整,这涉及到母体和胎儿对疾病和药物的耐受。伴随妊娠期女性生理变化及胎儿在母体子宫内生长,其免疫系统功能也相应发生改变^[37,41,44],如尽管胎儿的遗传性不同于母体,但并不会诱导针对胎儿的急性排异反应,而是表现为免疫耐受^[37,41]。免疫状态的变化必然影响疾病的表现与结局,如改变了促炎症效应的T淋巴细胞、调节性T细胞和自然杀伤细胞的平衡^[34,41]。研究发现AIH患者在受孕前如病情未得到缓解,往往有较高的产后复发和早产发生率,因此,对于患AIH的育龄期妇女建议在AIH良好控制后至少1年以上再怀孕^[36,39]。

不同于其他类型肝病,即使存在肝硬化或桥接样肝纤维化,妊娠期患者AIH病情也相对稳定。对于妊娠前确诊AIH的女性,部分患者妊娠期间病情会有所减轻,治疗所需的免疫抑制剂剂量相应减少^[34,36-38]。无论母体还是胎儿对糖皮质激素治疗均具有良好的耐受性,糖皮质激素很少通过胎盘屏障,美国食品药品监督管理局妊娠期用药分级将其归结为C级^[38,41,43]。硫唑嘌呤尽管能通过胎盘屏障,但进入胎儿血循环极少,妊娠期用药分级为D级^[36,44]。目前的临床实践也表明硫唑嘌呤应用于妊娠期相对安全,尚无确切依据表明妊娠期应用硫唑嘌呤与早产及胎儿先天性畸形有关^[36,38-41]。必要时也可根据患者意愿将硫唑嘌呤撤除,同时相应提高泼尼松剂量。围产期应用泼尼松对母乳喂养也是安全的。尽管吸收的硫唑嘌呤仅有1.2%分泌至乳汁,但哺乳期通常并不推荐应用^[38,41],然而,有少数临床观察资料显示,哺乳期应用硫唑嘌呤对胎儿并无明显影响,因此可重新界定

为对哺乳期的新生儿“可能安全”用药^[36,41]。对于继续应用硫唑嘌呤的AIH患者,部分专家及我国临床实践指南均建议可继续应用^[3,44],但也有主张停止母乳喂养。此外,布地奈德用于不伴肝硬化或门静脉高压的妊娠期AIH的诱导缓解是安全有效的^[34,45]。

2.3 儿童AIH 儿童AIH年发病率为(0.23~9.9)/10万,且呈明显升高趋势,其中60%~76%为女性^[1,46],高峰年龄在10岁左右^[3]。与成人病例相比,儿童AIH更多表现为急性起病,确诊时超过50%的患儿有肝硬化证据,且轻微型罕见^[47]。在儿童中AIH-1至少占2/3,多发生在青春期,AIH-2则影响幼年儿童包括婴儿^[5,46]。自身抗体有助于AIH的诊断和分型,但约15% AIH-1和25% AIH-2患者IgG水平正常^[47],并且20%以上的儿童在诊断过程中ANA、SMA、LKM1可呈阴性^[1],尤其是自身抗体在发病初期特别是在急性或暴发性起病的情况下通常呈低滴度甚至阴性,这对诊断和分型造成一定困难。2018年欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学会(European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN)提出了新的青少年自身免疫性肝病诊断评分标准,增加了外周抗核中性粒细胞抗体(peripheral anti-nuclear neutrophil antibodies, pANNA)、抗肝细胞胞质1型抗体(anti-liver cytosol type 1, 抗LC-1)和胆管造影,以期能够提高儿童AIH的诊断效率^[47]。

儿童AIH患者确诊后应立即启动免疫抑制治疗^[2,3],以避免延误病情、影响预后。推荐儿童AIH泼尼松(龙)的起始剂量为每日1~2 mg/kg(最大剂量40~60 mg/d),4~8周时随着转氨酶水平的下降逐渐减量,维持剂量为2.5~5.0 mg/d^[1-3]。一般建议糖皮质激素联合硫唑嘌呤治疗,但在应用硫唑嘌呤前需等待2周确认糖皮质激素疗效,同时应用前评估硫唑嘌呤甲基转移酶基因多态性,以免引起严重的骨髓抑制,硫唑嘌呤的起始治疗剂量为每日0.5 mg/kg,最大剂量为每日2.0~2.5 mg/kg。另外指南明确布地奈德联合硫唑嘌呤可作为一线治疗应用在无肝硬化或者急性重症AIH儿童中^[5]。对于10%~20%病情复杂的AIH患者可尝试予以吗替麦考酚酯、钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司、环孢素等)、雷帕霉素、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)单克隆抗体以及CD20单克隆抗体等治疗方法^[1-3,5]。

3 小结与展望

针对AIH存在显著异质性的临床特点,处理不能千篇一律。对于一些特殊临床表型及特殊人群要根据患者的具体情况,参考现有可利用的临床数据

和诊治观念,给予个体化的精准处理^[23,39]。要认真全面临床评估,尤其强调病理组织学评估在确诊与决定治疗中的价值。是否需要应用免疫抑制剂,要在权衡患者的获益与潜在的药物不良反应后慎重选择。同时,组建多学科协作团队,治疗过程中应密切关注药物不良反应及应答性,及时调整治疗方案。需要指出的是,目前的诊治观念多是基于回顾性研究结果,部分研究的样本量偏小。随着临床资料的积累与研究深入,期待进一步明确AIH的自然病理进程及具体发病机制,开发靶向治疗阻止疾病进程^[48,49],明确免疫抑制剂治疗应答的预测指标。针对一些特殊临床问题,还有待于设计精良的大规模、多中心、前瞻性临床研究进一步明确。

参考文献

- [1] 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.
- [2] WANG G, TANAKA A, ZHAO H, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis[J]. *Hepatol Int*,2021,15(2):223-257.
- [3] 中华医学会肝病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. *临床肝胆病杂志*,2022,38(1):42-49.
- [4] LV T, LI M, ZENG N, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2019,34(10):1676-1684.
- [5] TERZIROLI BERETTA-PICCOLI B, MIELI-VERGANI G, VERGANI D. Autoimmune hepatitis[J]. *Cell Mol Immunol*,2022,19:158-176.
- [6] CZAJA A J. Autoimmune hepatitis in special patient populations[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*,2011,25(6):689-700.
- [7] PORTA G, CARVALHO E, SANTOS J L, et al. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes[J]. *J Pediatr*,2019,95(4):419-427.
- [8] GAWANDE A, GUPTA G K, GUPTA A, et al. Acute-on-chronic liver failure: etiology of chronic and acute precipitating factors and their effect on mortality[J]. *J Clin Exp Hepatol*,2019,9(6):699-703.
- [9] ANAND L, CHOUDHURY A, BIHARI C, et al. Flare of autoimmune hepatitis causing acute on chronic liver failure: diagnosis and response to corticosteroid therapy[J]. *Hepatology*,2019,70(2):587-596.
- [10] ZHENG L, LIU Y, SHANG Y, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of acute severe autoimmune hepatitis[J]. *BMC Gastroenterol*,2021,21(1):93.
- [11] TÉLLEZ L, SÁNCHEZ RODRÍGUEZ E, RODRÍGUEZ DE SANTIAGO E, et al. Early predictors of corticosteroid response in acute severe autoimmune hepatitis: a nationwide multicenter study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2022,56(1):131-143.
- [12] YASUI S, FUJIWARA K, YONEMITSU Y, et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis[J]. *J Gastroenterol*,2011,46:378-390.
- [13] RAHIM M N, MIQUEL R, HENEGHAN M A. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis[J]. *JHEP*

- Rep,2020,2(6):100149.
- [14] DE MARTIN E, COILLY A, CHAZOILLERES O, et al. Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: The SURFASA score[J]. *J Hepatol*,2021,74(6):1325-1334.
 - [15] BIEWENGA M, INDERSON A, TUSHUIZEN M E, et al. Early Predictors of Short-Term Prognosis in Acute and Acute Severe Autoimmune Hepatitis[J]. *Liver Transpl*,2020,26(12):1573-1581.
 - [16] SARIN S K, CHOUDHURY A, SHARMA M K, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update[J]. *Hepatol Int*,2019,13(4):353-390.
 - [17] RAHIM M N, LIBERAL R, MIQUEL R, et al. Acute severe autoimmune hepatitis: corticosteroids or liver transplantation?[J]. *Liver Transpl*,2019,25(6):946-959.
 - [18] NOGUCHI F, CHU P S, YOSHIDA A, et al. Early dynamics of MELD scores predict corticosteroid responsiveness to severe acute-onset autoimmune hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2022,20(11):2641-2643.
 - [19] YEOMAN A D, WESTBROOK R H, ZEN Y, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome[J]. *J Hepatol*,2014,61(4):876-882.
 - [20] SHARMA S, AGARWAL S, GOPI S, et al. Determinants of outcomes in autoimmune hepatitis presenting as acute on chronic liver failure without extrahepatic organ dysfunction upon treatment with steroids[J]. *J Clin Exp Hepatol*,2021,11(2):171-180.
 - [21] MURATORI P, LALANNE C, BARBATO E, et al. Features and progression of asymptomatic autoimmune hepatitis in Italy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2016,14(1):139-146.
 - [22] FELD J J, DINH H, ARENOVICH T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome[J]. *Hepatology*,2005,42(1):53-62.
 - [23] CZAJA A J. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis[J]. *Liver Int*,2009,29(6):816-823.
 - [24] LASCHTOWITZ A, ZACHOU K, LYGOURA V, et al. Histological activity despite normal ALT and IgG serum levels in patients with autoimmune hepatitis and cirrhosis[J]. *JHEP Rep*,2021,3(4):100321.
 - [25] PENG M, LI Y, ZHANG M, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis[J]. *Exp Ther Med*,2014,7(1):145-148.
 - [26] BAVEN-PRONK M A M C, BIEWENGA M, VAN S J, et al. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*,2018,9(6):165.
 - [27] DALEKOS G N, AZARIADIS K, LYGOURA V, et al. Autoimmune hepatitis in patients aged 70 years or older: Disease characteristics, treatment response and outcome[J]. *Liver Int*,2021,41(7):1592-1599.
 - [28] RIZVI S, GAWRIEH S. Autoimmune hepatitis in the elderly: diagnosis and pharmacologic management[J]. *Drugs Aging*,2018,35(7):589-602.
 - [29] SONTALIA N, JAIN S, THANAGE R, et al. Clinical, serological, histopathological and treatment profile of autoimmune hepatitis in the elderly[J]. *Clin Exp Hepatol*,2020,6(1):13-19.
 - [30] DAKHOUL L, JONES KR, GAWRIEH S, et al. Older age and disease duration are highly associated with hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Dig Dis Sci*,2019,64(6):1705-1710.
 - [31] 史浚颀, 谭友文. 布地奈德与泼尼松分别联合硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝炎疗效与安全性的Meta分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2019,11(3):36-41.
 - [32] DURAZZO M, LUPI G, SCANDELLA M, et al. Autoimmune hepatitis treatment in the elderly: a systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2019,25(22):2809-2818.
 - [33] BIEWENGA M, VERHELST X P D M J, BAVEN-PRONK M A M C, et al. Development and validation of a prognostic score for long-term transplant-free survival in autoimmune hepatitis type 1[J]. *United European Gastroenterol J*,2021,9(6):662-671.
 - [34] CHUNG Y Y, HENEGHAN M A. Autoimmune hepatitis in pregnancy: pearls and pitfalls[J]. *Hepatology*,2022,76(2):502-517.
 - [35] LLOVET L P, HORTA D, ELIZ M G, et al. Presentation and outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2019,17(13):2819-2821.
 - [36] SI T, HUANG Z, HEGARTY R, et al. Systematic review with meta-analysis: outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2022,55(11):1368-1378.
 - [37] OLSEN K, HODSON J, RONCA V, et al. Type 2 autoimmune hepatitis and nonadherence to medication correlate with premature birth and risk of postpartum flare[J]. *Hepatol Commun*,2021,5(7):1252-1264.
 - [38] BRAGA A, VASCONCELOS C, BRAGA J. Autoimmune hepatitis and pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*,2020,68:23-31.
 - [39] STOKKELAND K, LUDVIGSSON J F, HULTCRANTZ R, et al. Increased risk of preterm birth in women with autoimmune hepatitis-a nationwide cohort study[J]. *Liver Int*,2016,36(1):76-83.
 - [40] BRADY C W. Liver disease in pregnancy: what's new[J]. *Hepatol Commun*,2020,4(2):145-156.
 - [41] SHARMA R, SIMON TG, STEPHANSSON O, et al. Pregnancy outcomes in women with autoimmune hepatitis-a nationwide population-based cohort study with histopathology[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2023,21(1):103-114.
 - [42] GRØNBAEK L, VILSTRUP H, JEPSEN P. Pregnancy and birth outcomes in a Danish nationwide cohort of women with autoimmune hepatitis and matched population controls[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2018,48(6):655-663.
 - [43] CHUNG Y Y, RAHIM M N, HENEGHAN M A. Autoimmune hepatitis and pregnancy: considerations for the clinician[J]. *Expert Rev Clin Immunol*,2022,18(4):325-333.
 - [44] WANG C W, GRAB J, TANA M M, et al. Outcomes of pregnancy in autoimmune hepatitis: a population-based study[J]. *Hepatology*,2022,75(1):5-12.
 - [45] RAHIM M N, RAN S, SHAH S, et al. Safety and efficacy of budesonide during pregnancy in women with autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*,2021,73(6):2601-2606.
 - [46] DI GIORGIO A, HADZIC N, DHAWAN A, et al. Seamless management of juvenile autoimmune liver disease: long-term medical and social outcome[J]. *J Pediatr*,2020,218:121-129.
 - [47] MIELI-VERGANI G, VERGANI D, BAUMANN U, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2018,66(2):345-360.
 - [48] CZAJA A J. Examining pathogenic concepts of autoimmune hepatitis for cues to future investigations and interventions[J]. *World J Gastroenterol*,2019,25(45):6579-6606.
 - [49] LIBERAL R, DE BOER Y S, HENEGHAN M A. Established and novel therapeutic options for autoimmune hepatitis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2021,6(4):315-326.

收稿日期: 2022-08-11