

原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎) 诊断和治疗共识(2015)

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

关键词: 肝硬化, 胆汁性; 诊断; 治疗; 共识

中图分类号: R575.22

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2015)12-1980-09

Consensus on the diagnosis and management of primary biliary cirrhosis (cholangitis) (2015)

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association

Key words: liver cirrhosis, biliary; diagnosis; treatment; consensus

1 概述

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种慢性肝内胆汁淤积性疾病。其发病机制尚不完全清楚,可能与遗传背景及环境等因素相互作用所导致的异常自身免疫反应有关。PBC多见于中老年女性,最常见的临床表现为乏力和皮肤瘙痒;其病理特点为进行性、非化脓性、破坏性肝内小胆管炎,最终可发展至肝硬化;血清抗线粒体抗体(antimitochondrial antibody, AMA)阳性,特别是AMA-M2亚型阳性对本病诊断具有很高的敏感性和特异性。目前,熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acids, UDCA)仍是唯一经随机对照临床试验证实治疗本病安全有效的药物。

为进一步规范我国PBC的诊断和治疗,中华医学会肝病学分会、消化病学分会和感染病学分会共同组织国内有关专家制订了《原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)》。本共识旨在帮助医生认识PBC的临床特点,以便对本病做出及时诊断、正确治疗和系统随访。

本共识采用“推荐意见分级的评估、制定和评价(GRADE)”系统,对推荐意见的证据质量(表1)和推荐强度(表2)进行分级。

值得说明的是,本病如能在早期得到及时诊断且经过UDCA的规范治疗,则大部分患者不一定会发展至肝硬化,而“原发性胆汁性肝硬化”这一诊断名称中的“肝硬化”往往给患者带来很大的精神负担及工作、生活和社交等方面的困扰。因此,国内外专家联名发表文章建议将“原发性胆汁性肝硬化”更名为“原发性胆汁性胆管炎”(primary biliary cholangitis, PBC)^[1]。

由于目前“原发性胆汁性胆管炎”这一名称尚未被正式接受,因此本共识仍采用“原发性胆汁性肝硬化”这一名称,但建议今后逐步推广使用“原发性胆汁性胆管炎”这一诊断。

表1 GRADE 系统证据质量及其定义

证据级别	定义
高质量(A)	非常确信估计的效应值接近真实的效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度。
中等质量(B)	对估计的效应值确信程度中等,估计值有可能接近真实值,但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度。
低质量(C)	对估计的效应值的可信程度有限:估计值与真实值可能大不相同。进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度。
极低质量(D)	对估计的效应值几乎没有信心:估计值与真实值很可能完全不同。对效应值的任何估计都很不确定。

表2 GRADE 系统推荐强度等级

推荐强度	具体描述
强推荐(1级)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱推荐(2级)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

2 流行病学

PBC呈全球性分布,可发生于所有的种族和民族。文献报道本病的年发病率为0.33/10万~5.8/10万,患病率为1.91/10万~40.2/10万,其中北美和北欧国家发病率最高^[2]。不同文献报道的发病率及患病率有明显差异,这可能与种族差别、研究年代不同、及流调设计和医疗水平差异等多种因素有关。

以往认为PBC在我国极为少见,然而随着对本病的认识不

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.004

收稿日期:2015-11-24;修回日期:2015-11-24。

通信作者:贾继东,电子邮箱:jiamd@263.net;

尤红,电子邮箱:youhong30@sina.com。

断加深以及 AMA 检测的逐渐普及,文献报道的 PBC 病例数呈快速上升趋势。2003 年上海学者报道^[3],在 5011 例体检人群中,8 例 AMA-M2 阳性(0.16%),最终 3 例患者确诊为 PBC。2010 年广州学者报道^[4],在健康体检人群中 PBC 的患病率为 49.2/10 万,其中 40 岁以上女性的患病率为 155.8/10 万,并不低于国外文献报道。这些研究均提示,PBC 在我国并不是非常罕见的疾病,需要引起广大临床医师的重视。

3 自然病史

PBC 的自然史大致分为四个阶段^[5]。第一阶段为临床前期:AMA 阳性,但生物化学指标无明显异常。第二阶段为无症状期:主要表现为生物化学指标异常,但没有明显临床症状。第三阶段为症状期:患者出现乏力、皮肤瘙痒等临床症状;从症状出现起,平均生存时间为 5~8 年^[6]。有症状患者的门静脉高压相关并发症 10 年内发生率为 10%~20%,高于无症状患者。当患者出现食管胃底静脉曲张后,3 年的生存率仅为 59%,第一次出血后 3 年生存率约 46%^[7]。第四阶段为失代偿期:患者出现消化道出血、腹水、肝性脑病等临床表现。此阶段以胆红素进行性升高为特点,当胆红素达到 34.2 mol/L 时,平均生存时间为 4 年;达到 102.6 mol/L 时,则标志着患者进入终末阶段,平均生存时间仅为 2 年。

UDCA 的应用可显著改变 PBC 的自然病史。对 UDCA 生物化学应答较好患者的生存期,与年龄、性别相匹配的健康人群相似,而应答欠佳者的远期生存率则低于健康对照人群^[8-9]。一项包含了 7 项随机临床研究共 1038 例患者的荟萃分析也表明^[10],UDCA 可降低病死率或肝移植的需求。

4 临床表现

PBC 早期患者,大多数无明显临床症状。有研究表明约 1/3 的患者可长期无任何临床症状,但是大多数无症状患者会在 5 年内出现症状。我国文献总结显示乏力和皮肤瘙痒是最常见的临床症状,此外,随着疾病的进展以及合并其他自身免疫性疾病,可出现胆汁淤积症相关的临床表现和自身免疫性疾病相关的临床表现^[11]。

4.1 常见临床表现

4.1.1 乏力 乏力是 PBC 最常见的症状,可见于 40%~80% 的患者。乏力可发生在 PBC 的任何阶段,与组织学分期及肝功能损伤程度无相关性。可表现为嗜睡、倦怠、正常工作能力丧失、社会活动兴趣缺乏和注意力不集中等,从而导致生活质量的降低。另有研究表明乏力是 PBC 患者死亡的独立预测因素^[12]。

4.1.2 瘙痒 瘙痒可见于 20%~70% 的 PBC 患者,约 75% 的患者在诊断前即存在皮肤瘙痒。可表现为局部或全身瘙痒,通常于晚间卧床后较重,或因接触羊毛、其他纤维制品、热或怀孕而加重。

4.1.3 门静脉高压 疾病后期,可发生肝硬化和门静脉高压的一系列并发症,如腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血以及肝

性脑病等。门静脉高压也可见于疾病早期,甚至在肝硬化发生之前就可出现门静脉高压症,其发病机制可能与门静脉末枝静脉曲张闭塞消失所导致的结节再生性增生有关^[13]。

4.2 胆汁淤积症相关表现

4.2.1 骨病 PBC 患者骨代谢异常可导致骨软化症和骨质疏松。骨软化症很容易通过补充钙和维生素 D 而纠正。PBC 患者骨质疏松发生率显著高于年龄、性别相匹配的健康人群。文献报道 PBC 患者骨质疏松的发生率为 14%~52%,骨量减少发生率为 30%~50%^[14]。绝经后老年女性、体质量指数低、肝纤维化程度严重、病程长、病情重的患者骨质疏松发生率更高。

4.2.2 脂溶性维生素缺乏 PBC 患者胆酸分泌减少可能会导致脂类吸收不良,但临床上脂溶性维生素 A、D、E 和 K 的明显缺乏并不常见。维生素 A、D、E 和 K 水平的降低,可导致夜盲、骨量减少、神经系统损害和凝血酶原活力降低等。

4.2.3 高脂血症 PBC 患者常伴有高脂血症,胆固醇和甘油三酯均可升高,但典型表现为高密度脂蛋白胆固醇升高。目前尚无证据表明它可增加动脉粥样硬化的危险性^[15-16]。通常并不需要降脂治疗,但当患者存在其他心血管危险因素时,在适当的监测下,应用他汀及贝特类药物也是安全的。

4.3 合并其他自身免疫性疾病的表现 PBC 可合并多种自身免疫性疾病,其中以干燥综合征最常见。此外,还包括自身免疫性甲状腺疾病、类风湿性关节炎、自身免疫性血小板减少症、溶血性贫血和系统性硬化等。

5 实验室、影像学及病理学检查

5.1 生物化学检查 PBC 的典型生物化学表现是胆汁淤积。ALP 是本病最突出的生物化学异常,96% 的患者可有 ALP 升高,通常较正常水平升高 2~10 倍,且可见于疾病的早期及无症状患者。血清 GGT 亦可升高,但易受酒精、药物及肥胖等因素的影响。ALT 和 AST 通常为正常或轻至中度升高,一般不超过 5 倍正常值上限(ULN),如果患者的血清转氨酶水平明显升高,则需进一步检查以除外其他病因。

5.2 自身抗体 血清 AMA 是诊断 PBC 的特异性指标,尤其是 AMA-M2 亚型的阳性率为 90%~95%。但 AMA 阳性也可见于其他疾病,如自身免疫性肝炎(AIH)患者^[17]或其他病因所致的急性肝功能衰竭(通常一过性阳性)^[18]。此外,AMA 阳性还可见于慢性丙型肝炎、系统性硬化病、特发性血小板减少性紫癜、肺结核、麻风、淋巴瘤等疾病。

除 AMA 外,有研究证实大约 50% 的 PBC 患者抗核抗体(antinuclear antibodies,ANA)阳性,在 AMA 呈阴性时可作为诊断的另一重要标志。对 PBC 较特异的 ANA 包括:抗 Sp100、抗 Gp210、抗 P62、抗核素 B 受体;在 AMA 阴性的 PBC 患者中,约 85% 有一种或一种以上的抗体阳性^[19]。此外,关于抗 SOX13 抗体、抗 SUMO-1 抗体、SUMO-2 抗体等在 PBC 诊断中的价值也有报道^[20],但诊断价值仍需进一步验证。ANA 不仅在诊断中具有价值,对疾病进展的预测也有一定帮助。有研

究表明抗 Gp210 抗体是发展为肝功能衰竭的危险因素,而抗着丝点抗体与门静脉高压的发生相关^[21-22]。

5.3 血清免疫球蛋白 M(IgM)升高 IgM 升高是 PBC 的实验室特征之一。IgM 可有 2~5 倍的升高,甚至更高。但是 IgM 升高亦可见于其他多种疾病,包括自身免疫性疾病、感染性疾病等,因此缺乏诊断特异性。

5.4 影像学检查 有胆汁淤积表现的患者需行超声检查,以除外肝外胆道梗阻。如果诊断不确定,尤其是 AMA 阴性、短期内胆红素明显升高或者超声检查结果可疑者,可行磁共振胰胆管成像,以除外原发性硬化性胆管炎或者其他大胆管病变。瞬时弹性测定检查可做作为一种评估 PBC 患者肝纤维化程度的无创性检查手段。

5.5 肝组织学 AMA 阳性并且具有典型临床表现和生物化学异常的患者,肝活组织检查对诊断并非必须。但是,对于 AMA 阴性者,或者转氨酶异常升高的患者,需行肝穿刺活组织病理学检查,以除外 AIH、非酒精性脂肪性肝炎等疾病。此外,肝组织病理学检查有助于疾病的分期及预后的判断。

PBC 的基本病理改变为肝内 <100 μm 的小胆管的非化脓性破坏性炎症,导致小胆管进行性减少,进而发生肝内胆管淤积、肝纤维化,最终可发展至肝硬化。Ludwig 等^[23]将 PBC 分为 4 期:

I 期:胆管炎期。汇管区炎症,淋巴细胞及浆细胞浸润,或有淋巴滤泡形成,导致直径 100 μm 以下的间隔胆管和叶间胆管破坏。胆管周围淋巴细胞浸润且形成肉芽肿者称为旺炽性胆管病变(flourid duct lesion),是 PBC 的特征性病变。可见于各期,但以 I 期、II 期多见。

II 期:汇管区周围炎期。小叶间胆管数目减少,有的完全被淋巴细胞及肉芽肿所取代,这些炎性细胞常侵入临近肝实质,形成局灶性界面炎。随着小胆管数目的不断减少,汇管区周围可出现细胆管反应性增生。增生细胆管周围水肿、中性粒细胞浸润伴间质细胞增生,常伸入临近肝实质破坏肝细胞,形成细胆管性界面炎,这些改变使汇管区不断扩大。

III 期:进行性纤维化期。汇管区及其周围的炎症、纤维化,使汇管区扩大,形成纤维间隔并不断增宽,此阶段肝实质慢性胆盐加重,汇管区及间隔周围肝细胞呈现明显的胆盐淤积改变。

IV 期:肝硬化期。肝实质被纤维间隔分隔成拼图样结节,结节周围肝细胞胆汁淤积,可见毛细胆管胆栓^[24]。

6 诊断

诊断要点:(1)以中年女性为主,其主要临床表现为乏力、皮肤瘙痒、黄疸、骨质疏松和脂溶性维生素缺乏,可伴有多种自身免疫性疾病,但也有很多患者无明显临床症状。(2)生物化学检查:ALP、GGT 明显升高最常见;ALT、AST 可轻度升高,通常为 2~4 $\times$ ULN。(3)免疫学检查:免疫球蛋白升高以 IgM 为主,AMA 阳性是最具诊断价值的实验室检查,其中以第 2 型(AMA-M2)最具特异性。(4)影像学检查:对所有胆汁淤积

患者均应进行肝胆系统的超声检查;超声提示胆管系统正常且 AMA 阳性的患者,可诊断 PBC。(5)肝活组织病理学检查:AMA 阴性者,需进行肝活组织病理学检查才能确定诊断。

推荐意见

(1)病因不明的 ALP 和(或)GGT 升高,建议常规检测 AMA 和(或)AMA-M2(A1)。

(2)对于 AMA 和(或)AMA-M2 阳性的患者,肝穿刺组织病理学检查并非诊断所必需。但是 AMA/AMA-M2 阴性患者,或者临床怀疑合并其他疾病如 AIH、非酒精性脂肪性肝炎,需行肝穿刺活组织病理学检查(C1)。

(3)符合下列三个标准中的两项即可诊断为 PBC(A1):①反映胆汁淤积的生物化学指标如 ALP 升高。②血清 AMA 或 AMA-M2 阳性。③肝脏组织病理学符合 PBC。

(4)肝脏酶学正常的 AMA 阳性者应每年随访胆汁淤积的生物化学指标(C2)。

7 PBC 的治疗

7.1 基础治疗 目前 UDCA 是目前唯一被国际指南均推荐用于治疗 PBC 的药物^[25]。其主要作用机制为促进胆汁分泌、抑制疏水性胆酸的细胞毒作用及其所诱导的细胞凋亡,因而保护胆管细胞和肝细胞。推荐剂量为 13~15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分次或 1 次顿服。如果同时应用消胆胺,二者应间隔 4 h 以上。研究表明小剂量 UDCA ($\leq 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)对 PBC 疗效较差,而大剂量 UDCA ($\geq 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)也并未显示出更好的疗效^[26-27]。

UDCA 治疗可改善 PBC 患者的生物化学指标。多个大型随机对照研究及荟萃分析结果表明,UDCA 可以有效地降低血清胆红素、ALP、GGT、ALT、AST 及胆固醇等水平^[28-30]。

UDCA 能改善对治疗有生物化学应答的 PBC 患者的疾病进展。国外研究发现,对 UDCA 治疗有应答的 PBC 患者的生存期与健康对照组相似^[8-9]。UDCA 应长期服用,停药或大幅度减量可导致生物化学指标反弹和临床疾病进展。

UDCA 的不良反应较少,主要包括腹泻、胃肠道不适、体重增加、皮疹和瘙痒加重等。皮肤瘙痒的加重通常是一过性的,且发生率较低。虽然没有证据显示 UDCA 有致畸作用,但不推荐在妊娠前及妊娠早期使用。

7.2 对 UDCA 生物化学应答欠佳的 PBC 的治疗

目前国际上有多种评价 UDCA 治疗后生物化学应答的标准。例如,2006 年 Parés 等^[8]提出的巴塞罗那标准:经 UDCA 治疗 1 年后,ALP 较基线水平下降 >40% 或恢复至正常水平。2008 年 Corpechot 等^[9]提出巴黎 I 标准:UDCA 治疗 1 年后,ALP $\leq 3 \times \text{ULN}$,AST $\leq 2 \times \text{ULN}$,胆红素 $\leq 1 \text{ mg/dl}$ 。2011 年 Corpechot 等^[31]提出的针对早期 PBC(病理学分期为 I~II 期)的巴黎 II 标准:UDCA 治疗 1 年后,ALP 及 AST $\leq 1.5 \times \text{ULN}$,总胆红素正常。最近一项国际性多中心临床研究^[32],以欧美 8 个国家的 4119 例患者为研究对象,发现开始治疗的年

龄,以及治疗1年后的胆红素、白蛋白、ALP、血小板计数是死亡和肝移植的独立预测因素,并据此建立了旨在评估疗效和指导治疗方案调整的PBC全球评分(GLOBE score)。

我国研究表明^[33],出现临床症状后才就诊、生物化学指标明显异常以及自身免疫特征较多者,对UDCA的应答欠佳。此外,我国学者还发现^[34],评估UDCA生物化学应答的时间可由1年提前到6个月,以便及时发现生物化学应答欠佳的患者并给予治疗。

对UDCA生物化学应答欠佳的患者,目前尚无统一治疗方案。已有多项研究探索了对应答欠佳患者的治疗方法,包括甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯、他汀类药物、水飞蓟素和大剂量UDCA等,但其疗效均尚未经大样本随机对照临床研究证实。布地奈德、贝特类降脂药及新药6-乙基鹅去氧胆酸即奥贝胆酸(obeticholic acid,OCA)在临床研究中显示出一定疗效,可考虑用于这一类患者的治疗,但其长期疗效仍需进一步验证。

7.2.1 布地奈德 布地奈德是第二代皮质类固醇激素,口服后90%的药物于肝内首过代谢。在肝脏内被清除前可以高浓度作用于致病淋巴细胞,而避免了全身不良反应。一项多中心前瞻性随机试验显示,对于组织学分期I~II的PBC患者,给予布地奈德6 mg/d + UDCA 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹或UDCA 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,结果显示加用布地奈德组在生物化学及组织学改善方面更具优势^[35]。另一项前瞻性随机对照研究也发现布地奈德(9 mg/d)联合UDCA比安慰剂联合UDCA,能更好地改善肝脏生物化学指标、血清IgG、IgM水平及组织学^[36]。

上述研究表明UDCA联合布地奈德治疗可能对尚未发生肝硬化的患者有益,但尚需要长期随访资料来确认其安全性及其是否能够改善病死率及肝移植率。对于接受UDCA治疗后病情稳定的患者,不建议加用布地奈德。有研究表明,对于组织学分期IV期的患者,布地奈德可导致严重不良反应如门静脉血栓等,故也不推荐用于有肝硬化或门静脉高压的患者^[37]。

7.2.2 贝特类药物 日本、美国、欧洲以及我国的学者^[38]先后报道了非诺贝特在生物化学应答欠佳的PBC中的应用。一项荟萃分析显示^[39],UDCA联合非诺贝特较UDCA单药治疗能改善患者ALP、GGT、IgM及甘油三酯的水平,但对皮肤瘙痒及ALT水平的改善无统计学差异。联合用药与单药相比在不良反应的发生上无统计学差异。

此外,有小样本研究^[40]及一项纳入了9项研究269例患者的荟萃分析显示^[41],加用苯扎贝特可改善ALP、GGT、ALT、IgM、甘油三酯及总胆固醇,但是对病死率和皮肤瘙痒无改善。尽管严重不良反应率两组无差异,但苯扎贝特不良反应较对照组高,故在治疗过程中应监测其不良反应。

7.2.3 奥贝胆酸(OCA) OCA是法尼酯X受体(farnesoid X receptor,FXR)激动剂。一项多中心随机对照临床试验^[42]显示,对于对UDCA应答欠佳的PBC患者,加用OCA治疗组ALP、GGT、ALT下降水平较加用安慰剂组有显著差异。随后

的开放试验证实OCA能改善ALP水平。但OCA可导致皮肤瘙痒和高密度胆固醇降低等不良反应,而高密度胆固醇的降低是否会增加心脑血管事件的风险需进一步验证。

7.3 其他免疫抑制剂 由于PBC的发病机制可能与自身免疫有关,故有多项临床试验探索了免疫抑制剂的疗效,如肾上腺皮质激素(泼尼松、泼尼松龙)、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢素A等^[43-44]。但研究结果显示,免疫抑制剂对PBC的疗效并不确定,且可能存在药物不良反应。一些具有较高器官靶向性、较低不良反应的新型免疫抑制剂也被试用于PBC的治疗,但尚缺乏大规模的临床研究验证其疗效^[45-46]。

7.4 肝移植 肝移植是治疗终末期PBC唯一有效的方式。PBC患者肝移植的基本指征与其他肝病相似,即预计存活时间少于1年者。其主要条件包括:顽固性腹水、自发性腹膜炎、反复食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、肝细胞癌,或难以控制的乏力、瘙痒或其他症状造成生活质量严重下降等^[47]。一项回顾性单中心研究发现^[48],尽管肝移植可改善乏力症状,但是44%的患者在肝移植后两年出现中度到重度的乏力。此外,早期的横断面研究也显示肝移植并不能改善乏力症状^[49-50]。因此,乏力是否应作为肝移植的指征尚存争议。

有报道显示Mayo评分达7.8分时最适于行肝移植术,若超过此界值,则术后生存率、长期存活时间下降,且住院时间、住院费用增加。欧洲肝病学会建议总胆红素水平达到103 mmol/L,Mayo评分达到7.8,MELD评分>12分时行肝移植评估^[51]。

PBC患者肝移植术后预后较好,生存率高。欧洲肝移植注册网(www.ELTR.org)显示,PBC患者肝移植后1、5、10年生存率分别为86%、80%、72%,高于病毒性肝炎、其他自身免疫性肝病以及酒精性肝病肝移植后的生存率。日本的一项研究表明^[52],PBC活体肝移植后1年和5年的生存率分别为80%和75%。

文献报道肝移植后PBC的复发率波动于10%~40%,平均复发时间在3.0~5.5年^[53],5年及10年的复发率分别为18%及30%^[54]。

推荐意见

(5)有肝脏酶学异常的PBC患者,无论其组织学分期如何,均推荐长期口服UDCA 13~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹(A1)。

(6)建议对疾病早期患者(病理学分期为I~II期)使用巴黎II标准评估生物化学应答:UDCA治疗1年后,ALP及AST≤1.5×ULN,总胆红素正常。对中晚期患者(病理学分期为III~IV期)使用巴黎I标准评估生物化学应答:UDCA治疗1年后,ALP≤3×ULN,AST≤2×ULN,胆红素≤1 mg/dl(C1)。

(7)对UDCA应答不完全的患者尚无统一治疗方案,UDCA联合布地奈德、贝特类药物、OCA可能有效,但长期疗效仍需进一步研究(C2)。

(8)UDCA是否可用于AMA阳性但肝脏酶学指标正常的预防性治疗,尚无明确的证据;但如果组织学上有PBC证据,可开

始 UDCA 治疗(C1)。

(9)对终末期 PBC 患者建议行肝移植,指征包括:难治性腹水、反复发作的自发性细菌性腹膜炎、反复发作的静脉曲张破裂出血、肝性脑病、肝细胞癌、顽固性皮肤瘙痒、血清总胆红素超过 $103\ \mu\text{mol/L}$ (A1)。

7.5 症状和并发症的治疗

7.5.1 皮肤瘙痒 消胆胺是治疗胆汁淤积性疾病所致皮肤瘙痒的一线药物。其推荐剂量为 $4\sim 16\ \text{g/d}$,主要的不良反应包括腹胀、便秘,影响其他药物(如 UDCA、地高辛、避孕药、甲状腺素)的吸收,故与其他药物的服用时间需间隔 4 h。

如果患者不能耐受消胆胺的不良反应或治疗无效时,利福平可作为二线用药。推荐剂量为 $150\ \text{mg}$ 每天两次,对治疗无效的患者可逐渐增加剂量至 $600\ \text{mg/d}$ 。两项荟萃分析^[55-56]显示,利福平可以缓解胆汁淤积导致的皮肤瘙痒。但是,利福平可导致严重的药物性肝损害、溶血性贫血、肾功能损害、引起药物相互作用影响疗效等,故在治疗过程中需严密监测药物不良反应。

阿片类拮抗剂可作为三线用药。两项随机对照试验显示静脉注射纳洛酮对顽固性皮肤瘙痒有效,随后的研究表明口服也同样有效^[55]。其主要不良反应为阿片脱瘾的症状,因此需有经验的医师由小剂量开始,逐渐调整到最佳剂量。由于 5-羟色胺系统可能与瘙痒有关,因此昂司丹琼(ondansetron)以及舍曲林(sertraline)也被用于皮肤瘙痒的治疗。对不能控制的顽固性瘙痒可进行肝移植手术。

7.5.2 乏力 目前对于乏力尚无特异性治疗药物。尽管多种药物被尝试用于乏力的治疗,包括:UDCA、氟西汀、秋水仙碱、甲氨蝶呤、昂司丹琼,但是仅有莫达非尼可能有效。

莫达非尼是一种用于治疗日夜班转换所致白天嗜睡的藥物。2007 年发表的一项研究^[57]显示莫达非尼能改善 PBC 患者因白天过度嗜睡导致的乏力,且可改善 Epworth 嗜睡量表和 PBC-40 生活质量量表。2009 年的一项样本量更大的研究^[58]也表明了该药可改善 PBC 患者的乏力。其不良反应包括:失眠、恶心、头疼、神经紧张。目前尚缺乏大样本量的安慰剂对照试验来验证其疗效。

此外,应注意寻找并处理可导致乏力的多种其他因素,如贫血、甲状腺机能减退、抑郁及睡眠障碍等。

7.5.3 骨质疏松 PBC 患者发生代谢性骨病如(骨量减少及骨质疏松)等的机制复杂,涉及脂溶性维生素吸收障碍、胆汁淤积对骨代谢的直接影响等诸多因素。PBC 患者骨折发生率比普通人群高大约 2 倍。因此,对每位 PBC 患者均需考虑骨质疏松的预防及治疗。

美国肝病学会建议明确 PBC 诊断后即应检测骨密度,以后每 2 年随访一次。双能 X 线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry,DXA)是目前国际公认的骨密度检查方法,参照 WHO 推荐的诊断标准,DXA 测定骨密度值低于同性别、同种

族健康成人的骨峰值不足 1 个标准差属正常($T\text{值} \geq -1.0\ \text{SD}$);降低 $1\sim 2.5$ 个标准差为骨量低下或骨量减少($-2.5\ \text{SD} < T\text{值} < -1.0\ \text{SD}$);降低程度等于或大于 2.5 个标准差为骨质疏松($T\text{值} \leq -2.5\ \text{SD}$)。

建议患者补充钙及维生素 D 预防骨质疏松。国外推荐剂量为元素钙 $1500\ \text{mg/d}$,维生素 D $800\ \text{IU/d}$ 。我国营养协会推荐普通成人每日元素钙摄入量 $800\ \text{mg}$;绝经后妇女和老年人每日元素钙摄入推荐量为 $1000\ \text{mg}$ 。目前的膳食营养调查显示我国老年人平均每日从饮食中获得元素钙 $400\ \text{mg}$,故平均每日应再补充元素钙约 $500\sim 600\ \text{mg}$ 。维生素 D 的成年人推荐剂量为 $200\ \text{IU/d}$;老年人因缺乏日照以及摄入和吸收障碍,故推荐剂量为 $400\sim 800\ \text{IU/d}$ 。维生素 D 用于治疗骨质疏松时,剂量应该为 $800\sim 1200\ \text{IU/d}$ ^[59]。

目前尚无统一的方案用于治疗 PBC 患者的骨质疏松。一项荟萃分析^[60]总结了 6 项评估双膦酸盐类(阿仑膦酸钠、依替膦酸钠、伊班膦酸钠)疗效和安全性随机临床试验,其结论认为目前尚无足够的证据支持或反对双膦酸盐类用于 PBC 骨质疏松的治疗。最近有随机对照试验显示^[61]阿仑膦酸钠 $70\ \text{mg}$ 每周一次与伊班膦酸钠 $150\ \text{mg}$ 每月一次,对骨量改善效果相似,且安全性较好。此外,目前尚无足够证据推荐激素替代治疗或降钙素治疗。

7.5.4 其他脂溶性维生素缺乏 脂溶性维生素吸收障碍常见于进展期 PBC 患者。对于维生素 A、E、K 缺乏的患者,应根据病情及实验室指标给予适当的补充。

7.5.5 干燥综合征 PBC 患者常合并干燥综合征,是自身免疫疾病累及外分泌腺体的表现,主要表现为口干燥症、干燥性角膜炎及其他部位的干燥。对所有 PBC 患者均应询问是否有眼干、口干及吞咽困难等症状,女性患者还需询问有无性交困难。治疗措施包括:停止吸烟、饮酒、避免引起口干的药物,勤漱口、避免口腔念珠菌的感染。对于干眼症的患者首选人工泪液。环孢霉素 A 眼膏是批准用于干眼症的处方药物,随机对照临床试验显示可明显增加泪液产生量^[62]。对于药物难治的病例,可行阻塞鼻泪管并联合应用人工泪液。

7.5.6 甲状腺疾病 约 $15\%\sim 25\%$ 的 PBC 患者合并有甲状腺疾病,且通常在 PBC 起病前即可存在。建议在诊断 PBC 时,均应检测甲状腺功能并定期监测。

7.5.7 门静脉高压症 门静脉高压症的处理同其他类型的肝硬化。建议患者确诊肝硬化时即应筛查有无食管胃底静脉曲张。如发现存在静脉曲张,应采取措施预防出血。PBC 患者可在发展为肝硬化前出现窦前性门静脉高压,而且 β 受体阻滞剂对此种类型的门静脉高压的疗效有待证实。

推荐意见

(10)对存在皮肤瘙痒的 PBC 患者首选消胆胺,推荐剂量为 $4\sim 16\ \text{g/d}$;由于本药影响其他药物(如 UDCA、地高辛、避孕药、甲状腺素)的吸收,故应与其他药物的服用时间需间隔 4 h(B1)。

(11)对乏力的患者首先应除外其他导致乏力的因素,莫达非尼可以减轻 PBC 患者的乏力症状,推荐剂量为 100~200 mg/d (C2)。

(12)合并干燥综合征的患者需注意改变生活习惯和环境。对于干眼症的患者可使用人工泪液和环孢霉素 A 眼膏。对于药物难治性病例,可行鼻泪管阻塞并联合应用人工泪液(C1)。

(13)建议补充钙及维生素 D 预防骨质疏松。成人每日元素钙摄入量 800 mg;绝经后妇女和老年人每日元素钙摄入量为 1000 mg。维生素 D 的成年人推荐剂量 200 IU/d;老年人推荐剂量为 400~800 IU/d(C1)。

8 特殊情况

8.1 AMA 阴性 PBC AMA 阴性、但具有典型肝内胆汁淤积生物化学改变且活组织检查符合 PBC 病理学特征者,被称为 AMA 阴性 PBC。在西方文献报道仅有约 5%~10% 的患者表现为 AMA 阴性,而在我国文献报道 AMA 阴性 PBC 患者约占 15%~40%,这也为我国 PBC 的正确诊断增加了难度。

AMA 阴性 PBC 患者在临床表现、自然病程、病理学特征、对 UDCA 的治疗应答,以及预后等方面与 AMA 阳性 PBC 患者无明显差异^[63]。我国学者对比了两者免疫学指标,发现 AMA 阴性 PBC 患者血清 IgM 水平相对较低,而 ANA 和(或)抗平滑肌抗体(SMA)阳性率较高,这与国外相关研究一致^[64]。

抗 Gp210 抗体及抗 Sp100 抗体对 PBC 诊断有高度特异性,但敏感性较低。在临床中疑诊 PBC 但 AMA 阴性者,可行上述两种特异抗体检测以协助诊断。

目前为止,对于临床高度怀疑 PBC 但 AMA 阴性的患者,进一步行肝穿刺病理活组织学检查仍是确诊的唯一手段。

8.2 PBC-AIH 重叠综合征

8.2.1 定义 PBC 和 AIH 均为自身免疫性肝病,两者在临床表现、生物化学、血清学、病理学上各有特点,治疗和预后也各不相同。PBC-AIH 重叠综合征的定义为:一个患者同时具有这两种疾病的主要特征。除了 PBC-AIH 重叠综合征,亦有报道指出随着时间的推移,典型的 PBC 或 AIH 患者可以转换为 AIH 或 PBC。

8.2.2 诊断 PBC-AIH 重叠综合征是一种独立的疾病还是 PBC 或 AIH 的变异形式仍然存在争议。文献报道在 PBC 患者中 PBC-AIH 重叠综合征的发生率为 2%~20%。不同研究中 PBC-AIH 重叠综合征的发生率波动范围较大,主要与缺乏统一的诊断标准有关。目前使用的诊断标准来自巴黎研究组和国际自身免疫性肝炎研究组(IAIHG)。

根据诊断 AIH-PBC 重叠综合征的巴黎标准^[65],如果 AIH 和 PBC 三项诊断标准中的各二项同时或者相继出现,即可做出诊断。AIH 诊断标准包括:(1)血清 ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$;(2)血清 IgG $\geq 2 \times \text{ULN}$ 或者血清 SMA 阳性;(3)肝脏组织学提示中-重度界面性肝炎。PBC 诊断标准包括:(1)血清 ALP $\geq 2 \times \text{ULN}$ 或者血清 GGT $\geq 5 \times \text{ULN}$;(2)血清 AMA 阳性;(3)肝

脏组织学表现为汇管区胆管损伤。

IAIHG 建议,对 PBC 患者使用 AIH 评分标准来判断是否存在重叠综合征。但由于在 IAIHG 评分系统中,将 AMA 阳性或者组织学胆管改变计为负分项目以除外 PBC,因此,IAIHG 评分系统可能并不适用于 PBC-AIH 重叠综合征的诊断。2008 年,IAIHG 提出了新的简化标准^[66],其中并未包含 AMA 和胆管改变,因此可能更适用于 PBC-AIH 重叠综合征的诊断。

有研究发现巴黎标准对诊断 PBC-AIH 重叠综合征有较好的敏感性和特异性(分别达到 92% 和 97%);而 AIH 简化标准优于复杂标准(敏感性 73% vs 60%,特异性 78% vs 83%)^[67]。我国的一项研究表明^[68],简化标准诊断重叠综合征的特异性和敏感性最高(分别为 98.2% 和 90.0%),而巴黎标准的特异性为 100%,但敏感性仅为 20%。

我国学者^[69]还发现血清 IgG 水平 $\geq 1.3 \times \text{ULN}$ 诊断对激素应答较好的 PBC(即可能为 PBC-AIH 重叠综合征)的敏感性为 60%,特异性为 97%;88% 对激素应答较好的 PBC 患者满足 AIH 简化积分系统的“确诊”标准(≥ 7 分)。

8.2.3 治疗 目前尚无标准治疗方案,文献报道较多的方案包括:单用 UDCA 治疗、UDCA 联合免疫抑制剂(主要为泼尼松、泼尼松龙、硫唑嘌呤)治疗及 UDCA 单药治疗无效后加用免疫抑制剂治疗。最近欧洲多中心研究结果显示^[70],对 UDCA 治疗无应答且伴有重度界面性肝炎的患者,UDCA 和免疫抑制联合治疗的有效率为 73%。二线免疫抑制剂(环孢素 A、他克莫司和吗替麦考酚酯)可使 54% 的对初始免疫抑制剂无应答者达到生物化学缓解。因此,对于伴有重度界面性肝炎的 PBC 患者,单用 UDCA 治疗多无效,需加用免疫抑制剂;对糖皮质激素和硫唑嘌呤无应答者,可考虑换用二线免疫抑制剂。

推荐意见

(14)重叠综合征的诊断需满足两种疾病诊断标准中每种疾病至少两条。PBC 诊断标准如下:(1)ALP $\geq 2 \times \text{ULN}$ 或 GGT $\geq 5 \times \text{ULN}$;(2)AMA 或 AMA-M2 阳性;(3)肝活组织检查显示汇管区胆管损伤。AIH 诊断标准如下:(1)ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$;(2)IgG $\geq 2 \times \text{ULN}$ 或 SMA 阳性;(3)肝活组织检查显示中度到重度淋巴细胞浆细胞界面炎(C2)。

(15)对于 PBC-AIH 重叠综合征尚无统一治疗方案,以 UDCA 为一线治疗,无应答者联合免疫抑制剂治疗(C2)。

8.3 妊娠 部分 PBC 患者处于育龄期,但是关于妊娠期 PBC 病程的研究较少。早期的研究以个案报道及小样本研究为主,近期的两篇汇总性文献显示^[71-72],大多数 PBC 患者在妊娠期间病情稳定,但是产后常有生物化学指标恶化。皮肤瘙痒是妊娠期间最大的问题。UDCA 在妊娠期及哺乳期似乎都有较好的安全性。

9 筛查及随访

9.1 家庭成员筛查 PBC 患者家庭成员发病的风险增加,其

患病率为4%~6%。主要累及一级女性亲属,最常见的为姐妹和母女。尽管男性较少受累,但是母子、兄弟、姐弟、兄妹间的患病也有报道。通过筛查ALP以及AMA有助于诊断家庭成员中的病例。

9.2 长期随访 PBC患者需长期服用UDCA治疗,建议每3~6个月监测肝脏生物化学指标,以评估生物化学应答情况,并发现少数在疾病进程中有可能发展为PBC-AIH重叠综合征的患者。对于肝硬化以及老年男性患者,每6个月行肝脏超声及甲胎蛋白检查,以筛查原发性肝细胞癌。每年筛查甲状腺功能。对于黄疸患者,如有条件可每年筛查脂溶性维生素水平。

对于肝硬化患者应行胃镜检查,明确有无食管胃底静脉曲张,并根据胃镜结果及患者肝功能情况,每1~3年再行胃镜检查。

根据患者基线骨密度及胆汁淤积的严重程度,每2~4年评估骨密度。

10 问题和展望

尽管近年来对PBC的研究不断深入,但该领域仍面临诸多问题和挑战。PBC的病因和发病机制尚未完全阐明;我国仍缺乏PBC的系统流行病学资料;对于合并AIH的患者,尚缺乏统一的诊断标准及治疗方案;对UDCA生物化学应答欠佳的患者预后较差,目前尚无确切有效的治疗方法。

参加本共识撰写和讨论的专家人员名单(排名不分先后,按姓氏汉语拼音为序):陈成伟,成军,窦晓光,段维佳,段钟平,范建高,傅青春,高春芳,侯金森,胡和平,胡锡琪,黄建荣,韩涛,韩英,贾继东,陆伦根,刘玉兰,马雄,茅益民,南月敏,牛俊奇,邱德凯,任红,尚佳,唐红,王贵强,王吉耀,王建设,王磊,王宇明,魏来,许建明,徐铭益,谢青,谢渭芬,徐小元,杨长青,杨云生,尤红,曾民德,张文宏,张跃新,周新民,庄辉,邹晓平

参考文献:

- [1] BEUERS U, GERSHWIN ME, GISH RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis' [J]. Gut, 2015, 64(11): 1671-1672.
- [2] CHUANG N, GROSS RG, ODIN JA. Update on the epidemiology of primary biliary cirrhosis [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 5(5): 583-590.
- [3] JIANG XH, ZHONG RQ, FAN XY, et al. Characterization of M2 antibodies in asymptomatic Chinese population [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(9): 2128-2131.
- [4] LIU H, LIU Y, WANG L, et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis in adults referring hospital for annual health check-up in Southern China [J]. BMC Gastroenterol, 2010, 10: 100.
- [5] MAYO MJ. Natural history of primary biliary cirrhosis [J]. Clin Liver Dis, 2008, 12(2): 277-288.
- [6] PRINCE M, CHETWYND A, NEWMAN W, et al. Survival and symptom progression in geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow up for up to 28 years [J]. Gastroenterology, 2002, 123(4): 1044-1051.
- [7] IMAM MH, LINDOR KD. The natural history of primary biliary cirrhosis [J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(3): 329-333.
- [8] PARÉS A, CABALLERÍA L, RODÉS J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid [J]. Gastroenterology, 2006, 130(3): 715-720.
- [9] CORPECHOT C, CHAZOUILLÈRES O, POUPON R, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis [J]. Hepatology, 2008, 48(3): 871-877.
- [10] RUDIC JS, POROPAT G, KRSTIC MN, et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12: CD000551.
- [11] GU EL, YAO GB. The clinical characteristics of primary biliary cirrhosis in China: a systematic review [J]. Chin J Hepatol, 2009, 17(11): 861-866. (in Chinese)
顾而立, 姚光弼. 中国人原发性胆汁性肝硬化的临床特点: 52年文献的系统分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(11): 861-866.
- [12] JONES DE, AL-RIFAI A, FRITH J, et al. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: results of a 9 year follow-up [J]. J Hepatol, 2010, 53(5): 911-917.
- [13] COLINA F, PINEDO F, SOLIS JA, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in early histological stages of primary biliary cirrhosis [J]. Gastroenterology, 1992(4 Pt 1), 102: 1319-1324.
- [14] NEWTON J, FRANCIS R, PRINCE M, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited [J]. Gut, 2001, 49(2): 282-287.
- [15] LONGO M, CROSIGNANI A, BATTEZZATI PM, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis [J]. Gut, 2002, 51(2): 265-269.
- [16] ALLOCCA M, CROSIGNANI A, GRITTI A, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis [J]. Gut, 2006, 55(12): 1795-1800.
- [17] BRIEN C, JOSHI S, JORDAN J, et al. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis [J]. Hepatology, 2008, 48(2): 550-556.
- [18] LEUNG PS, ROSSARO L, DAVIS PA, et al. Antimitochondrial antibodies in acute liver failure: implications for primary biliary cirrhosis [J]. Hepatology, 2007, 46(5): 1436-1442.
- [19] MURATORI P, MURATORI L, FERRARI R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(2): 431-437.
- [20] MIYACHI K, HANKINS RW, MATSUSHIMA H, et al. Profile and clinical significance of antinuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study [J]. J Autoimmun, 2003, 20(3): 247-254.
- [21] INVERNIZZI P, PODDA M, BATTEZZATI PM, et al. Autoantibodies against nuclear pore complexes are associated with more active and severe liver disease in primary biliary cirrhosis [J]. J Hepatol, 2001, 34(3): 366-372.
- [22] NAKAMURA M, KONDO H, MORI T, et al. Anti-gp 210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis [J]. Hepatology, 2006, 43(3): 515-521.

- 2007, 45(1): 118–127.
- [23] LUDWIG J, DICKSON ER, McDONALD GS. Staging of chronic non – suppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis) [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1978, 379(2): 103–112.
- [24] WANG BE, ZHANG DF. *Modern hepatology* [M]; Beijing: Science Press, 2003; 366. (in Chinese)
王宝恩, 张定凤. *现代肝脏病学* [M]. 北京: 科学出版社, 2003; 366.
- [25] HEATHCOTE EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines[J]. *Hepatology*, 2000, 31(4): 1005–1013.
- [26] ANGULO P, DICKSON ER, THERNEAU TM, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis : a randomized trial[J]. *J Hepatol*, 1999, 30(5): 830–835.
- [27] ANGULO P, JORGENSEN RN, LINDOR KD, et al. Incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis : is a double dosage worth while ? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(11): 3152–3157.
- [28] GLUUD C, CHRISTENSEN E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (1): CD000551.
- [29] GONG Y, HUANG Z, CHRISTENSEN E, et al. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis; an updated systematic review and meta – analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(8): 1799–1807.
- [30] SHI J, WU C, LIN Y, et al. Long – term effects of mid – dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis; a meta – analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(7): 1529–1538.
- [31] CORPECHOT C, CHAZOUILLERES O, POUPON R. Early primary biliary cirrhosis; biochemical response to treatment and prediction of long – term outcome[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1361–1367.
- [32] LAMMERS WJ, HIRSCHFIELD GM, CORPECHOT C, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy [J]. *Gastroenterology*, 2015. [Epub ahead of print]
- [33] DUAN WJ, ZHANG FK, OU XJ, et al. The clinical profiles of primary biliary cirrhosis with a suboptimal biochemical response to ursodeoxycholic acid [J]. *Chin J Hepatol*, 2011, 19(2): 118–120. (in Chinese)
段维佳, 张福奎, 欧晓娟, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者对熊去氧胆酸应答欠佳的影响因素分析 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(2): 118–120.
- [34] ZHANG LN, SHI TY, SHI XH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long – term prognosis of primary biliary cirrhosis; results of a 14 – year cohort study [J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 264–272.
- [35] RAUTIAINEN H, KÄRKÄÄ I, INEN P, KARVONEN AL, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis; a three – year randomized trial [J]. *Hepatology*, 2005, 41(4): 747–752.
- [36] LEUSCHNER M, MAIER KP, SCHLICHTING J, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis; results of a prospective double – blind trial[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(4): 918–925.
- [37] HEMPFLING W, GRUNHAGE F, DILGER K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early – and late – stage primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2003, 38(1): 196–202.
- [38] HAN XF, WANG QX, LIU Y, et al. Efficacy of fenofibrate in Chinese patients with primary biliary cirrhosis partially responding to ursodeoxycholic acid therapy [J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(4): 219–224.
- [39] ZHANG Y, LI S, HE L, et al. Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy; a meta – analysis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 2757–2766.
- [40] IWASAKI S, OHIRA H, NISHIGUCHI S, et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis; a prospective, multicenter study [J]. *Hepatol Res*, 2008, 38(6): 557–564.
- [41] YIN Q, LI J, XIA Y, et al. Systematic review and meta – analysis; bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5407–5419.
- [42] HIRSCHFIELD GM, MASON A, LUKETIC V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): 751–761.
- [43] GONG Y, GLUUD C. Methotrexate for primary biliary cirrhosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (3): CD004385.
- [44] GONG Y, CHRISTENSEN E, GLUUD C. Cyclosporin A for primary biliary cirrhosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (3): CD005526.
- [45] TALWALKAR JA, ANGULO P, KEACH JC, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005, 39(9): 168–171.
- [46] MEYERS RP, SHAHEEN AA, SWAIN MG, et al. Rituximab for primary biliary cirrhosis refractory to ursodeoxycholic acid [J]. *Hepatology*, 2007, 46(Suppl 1): 550a.
- [47] MACQUILLAN GC, NEUBERGER J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis [J]. *Clin Liver Dis*, 2003, 7(4): 941–956.
- [48] CARBONE M, BUFTON S, MONACO A, et al. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis; a prospective study [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(3): 490–494.
- [49] GROSS CR, MALINCHOC M, KIM WR, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease [J]. *Hepatology*, 1999, 29(2): 356–364.
- [50] PELLIS G, MELLIS GF, CARBONE M, et al. The impact of liver transplantation on the phenotype of primary biliary cirrhosis patients in the UK – PBC cohort [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1): 67–73.
- [51] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical

- cal Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol, 2009, 51(2): 237-267.
- [52] YAMAGIWA S, ICHIDA T. Recurrence of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation in Japan[J]. Hepatol Res, 2007, 37(Suppl 3): s449-s454.
- [53] CARBONE M, NEUBERGER J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2011, 35(6-7): 446-454.
- [54] LIERMANN GARCIA RF, EVANGELISTA GARCIA C, McMASTER P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center[J]. Hepatology, 2001, 33(1): 22-27.
- [55] TANDON P, ROWE BH, VANDERMEER B, et al. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(7): 1528-1536.
- [56] KHURANA S, SINGH P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials[J]. Liver Int, 2006, 26(8): 943-948.
- [57] JONES DE, NEWTON JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis[J]. Aliment Pharm acol Ther, 2007, 25(4): 471-476.
- [58] IAN GAN S, de JONGH M, KAPLAN MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(10): 2242-2246.
- [59] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [60] RUDIC JS, GILJACA V, KRSTIC MN, et al. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (12): CD009144.
- [61] GUANABENS N, MONEGAL A, CERDÁ D, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2013, 58(6): 2070-2078.
- [62] MEADOWS M. Dealing with dry eye[J]. FDA Consum, 2005, 39(3): 8-9.
- [63] WANG QX, SHEN L, CHEN XY, et al. Clinical and pathological features of primary biliary cirrhotic patients with negative anti-mitochondria antibody[J]. Chin J Hepatol, 2011, 19(5): 340-344. (in Chinese)
王绮夏, 沈镭, 陈晓宇, 等. 抗线粒体抗体阴性原发性胆汁性肝硬化患者的临床及病理学特点[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(5): 340-344.
- [64] ZHANG FK, JIA JD, QIAN LX, et al. Clinical evaluation of serum anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis[J]. Chin J Hepatol, 2002, 7(3): 150-151. (in Chinese)
张福奎, 贾继东, 钱林学, 等. 抗线粒体抗体阴性原发性胆汁性肝硬化的临床特征[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 7(3): 150-151.
- [65] CHAZOUILERES 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.
- [66] HENNES EM, ZENIYA M, CZAJA AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2008, 48(5): 169-176.
- [67] KUIPER EM, ZONDERVAN PE, VANBUUREN HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(6): 530-534.
- [68] LIU F, PAN ZG, YE J, et al. Primary biliary cirrhosis - autoimmune hepatitis overlap syndrome: simplified criteria may be effective in the diagnosis in Chinese patients[J]. J Dig Dis, 2014, 15(12): 660-688.
- [69] WANG Q, SELMI C, ZHOU X, et al. Epigenetic consideration and the clinical reevaluation of the overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis[J]. J Autoimmun, 2013, 41: 140-145.
- [70] OZASLAN E, EFE C, HEURGUÉ - 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.
- [71] TRIVEDI PJ, KUMAGI T, AL - HARTHY N, et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(7): 1179-1185.
- [72] EFE C, KAHRAMANOĞLU - AKSOY E, YILMAZ B, et al. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(9): 931-935.

引证本文: Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and management of primary biliary cirrhosis (cholangitis) (2015) [J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(12): 1980-1988. (in Chinese)

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. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1980-1988.

(本文编辑: 葛 俊)