

2017 欧洲肝脏病学会原发性胆汁性胆管炎 诊治指南解读

韩英 陈瑜

710032 西安, 空军军医大学西京医院消化内科

韩英, Email: hanying@fmmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.11.004

【摘要】 原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种慢性自身免疫性的胆汁淤积性疾病, 如不给予有效治疗则可进展为肝纤维化、肝硬化及失代偿期, 甚至终末期肝病。该疾病的诊断主要基于提示胆汁淤积性肝炎的生物化学指标以及循环中出现的特异性自身抗体。PBC 治疗管理的主要目的是预防终末期肝病的发生, 并改善疾病相关的临床症状, 提高患者的生活质量。由于 PBC 是一种相对异质性较强的疾病, 患者的临床表现和经过可有较大差异, 因此给予患者长期的个体化治疗和随访是非常重要的。现对 2017 欧洲肝脏病学会发布的 PBC 诊治指南进行解读, 以更好地理解新近出现的重要临床研究证据以及更新的推荐意见。尤其关注针对 PBC 的诊断、治疗及随访方面向临床提出的关键点, 并强调及时准确地风险分层并将患者及时入组至恰当的临床研究可使难治性 PBC 患者受益。

【关键词】 诊断; 治疗; 疾病管理; 原发性胆汁性胆管炎; 指南解读

An interpretation of 2017 EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis Han Ying, Chen Yu

The Department of Digestive Disease, Xijing Hospital, the Military Medical University of Air Force PLA, Xi'an 710032, China

Email: hanying@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic autoimmune cholestatic disease and may progress to liver fibrosis, liver cirrhosis, decompensated cirrhosis, and even end-stage liver disease without effective treatment. The diagnosis of PBC is mainly based on the biochemical parameters indicating cholestatic hepatitis and the presence of specific autoantibody in circulation. The goals of the treatment and management of PBC are to prevent the development of end-stage liver disease, to improve related clinical symptoms, and to improve patients' quality of life. Since PBC has relatively strong heterogeneity and the clinical manifestations and course of PBC can be diverse, it is necessary to provide long-term individualized treatment and follow-up for such patients. Here we provide an interpretation of the 2017 EASL Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of patients with PBC, in order to better understand recent clinical research evidence and updated recommendations. In particular, we focus on the key points in the diagnosis, treatment, and follow-up strategies of PBC and emphasizing that timely and accurate risk stratification and proper clinical research enrollment may bring benefits to patients with refractory PBC.

【Key words】 Diagnosis; Treatment; Disease management; Primary biliary cholangitis; Interpretation of guidelines

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种慢性自身免疫性的胆汁淤积性疾病, 如不给予早期及规范治疗可进展为肝纤维化、肝硬化及失代偿期,

甚至终末期肝病及肝癌。随着人们对 PBC 疾病认识的提高, 尤其是抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)检测的广泛应用, 越来越多的 PBC 患者在疾病的

早期,即肝硬化发生之前得以诊断。PBC 是一种相对异质性较强的疾病,患者的临床表现和经过可有较大差异,因此,必须给予患者长期的个体化治疗和随访。为了帮助临床医师充分了解疾病的临床特点和诊断要点,制订出全面的合理的诊疗方案,欧洲肝脏病学会(European Society of Hepatology, EASL)于2017年3月发布了最新版的原发性胆汁性胆管炎诊治指南。指南分为10部分,分别包括:概述、胆汁淤积的诊断方法、PBC的初步诊断、PBC的风险分层、对治疗应答不足的定义、PBC的治疗、具有自身免疫性肝炎特征的PBC、对肝外症状的治疗、肝病相关并发症的治疗等。推荐意见共有47条,这里主要针对PBC的诊断、治疗及随访方面向临床提出的具体推荐意见进行相关解读如下:

1. 对于生物化学检查结果提示胆汁淤积性肝病的患者应详细询问病史以及详尽的体格检查(III, 1)。

2. 腹部超声检查作为一线无创检查手段,用以鉴别肝外梗阻造成的胆汁淤积(III, 1)。

3. 所有原因不明的胆汁淤积患者均应筛查AMA及用免疫荧光法检测PBC特异性的抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)(III, 1)。

4. 所有原因不明的胆汁淤积患者均推荐进行磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查,超声胃镜可作为评估远端胆管病变的另一检查手段(III, 1)。

5. 在血清学筛查和全面的影像学检查后仍不能确定胆汁淤积的情况下,推荐考虑肝脏活组织学检查(III, 1)。

6. 在临床怀疑遗传性胆汁淤积综合征的患者,推荐考虑基因检测(III, 1)。

上述6条均是针对胆汁淤积性肝病的诊断给出的具体推荐意见。详细的询问病史常可提供关键的诊断线索^[1]。与PBC相关的疾病包括:自身免疫性甲状腺炎、干燥综合征、麦胶性肠炎或系统性硬化症;而炎症性肠病则常与原发硬化性胆管炎相关。应仔细询问患者的用药史,包括处方药和草药以及各种辅助治疗用药,如保健品等,因为有30%的药物性肝损害患者酶学检查为胆汁淤积表现。体格检查可能发现肝脾肿大和肝外的表现如黄色瘤、皮肤巩膜黄染、因瘙痒而导致的四肢皮肤抓痕等。B型超声是首选的影像学检查,可以排除肝内外肿块造成的机械性胆管梗阻,不足之处是检查结果与操作者水平相关且容易漏诊肝内胆管病变。AMA对于PBC的诊断有高度的特异性和敏感性。在完善各项检查之后仍不能确诊的胆汁淤积患者,指南推荐进行肝脏活组织检查,并提出标本应包括至少11个汇管区方为足够合格的活组织检查标本。

7. 胆汁淤积的成年患者诊断PBC应基于碱性磷酸酶(ALP)升高且AMA滴度大于1:40(III, 1)。

8. 在正确的临床检查前提下,对于胆汁淤积并且免疫荧光或酶联免疫吸附法(ELISA)检测特异性ANA[抗核蛋白抗体(抗-SP100),抗核孔膜蛋白抗体(抗-gp210)]阳性的患者可诊断为AMA阴性的PBC(III, 1)。

9. 不推荐为PBC诊断而进行肝活组织检查,除非患者缺乏PBC特异性抗体,或疑似存在自身免疫性肝炎(AIH)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH),或其他系统性疾病(III, 1)。

10. 仅仅AMA阳性并不足以诊断PBC,推荐对于AMA阳性但血清肝功能及酶学检测正常的患者进行随访,每年检测生物化学指标(III, 1)。

以上是关于PBC初步诊断时指南的推荐意见,与既往指南及2015年中华医学会肝病学分会发布的PBC诊疗共识意见相比,本次指南进一步肯定了特异性ANA(抗-sp100,抗-gp210)阳性对于AMA阴性PBC患者的诊断价值。除了ALP升高和特异性抗体外,免疫球蛋白(Ig)浓度升高尤其是IgM升高是PBC的特点之一,因此IgM升高具有辅助诊断意义^[2]。转氨酶的升高提示肝脏实质的炎症及坏死,如同时具有IgG升高则应考虑“AIH-PBC重叠综合征”;胆红素升高则预示疾病进入晚期。AMA阳性而ALP正常的人群中随访5年仅有1/6发展为PBC,因此这部分人应每年随访即可^[2]。PBC的组织学特点是以T淋巴细胞浸润为主的进行性肝内小胆管损害,胆管炎症及胆管数目减少。组织学分期既往常用的是Ludwig病理分期,在本次指南中介绍了新的基于慢性胆管炎和肝脏炎症活动程度的PBC病理分期系统^[3-6],可以更精确地预测患者10年的临床转归,尤其是肝硬化及其并发症的发生。

11. PBC的治疗目标是防止终末期肝病及其并发症的发生,并针对PBC的相关症状给予治疗(III, 1)。

12. 推荐对所有PBC患者进行疾病进展的风险评估(III, 1)。

13. 推荐医务工作者应认识到,治疗后生物化学应答不佳的患者和已经发生肝硬化的PBC患者是发生并发症风险最大的人群(II-2, 1)。

14. 推荐医务工作者应认识到PBC患者应答不佳的最大危险因素是:诊断时年龄较轻(小于45岁),以及诊断时处于疾病晚期(III, 1)。

15. 对所有PBC患者均应结合各种非侵入性检查(胆红素、ALP、天冬氨酸氨基转移酶、白蛋白、血小板计数和弹性成像)的数据,在基线水平和治疗随访过程中评估疾病分期(III, 1)。

16. 推荐血清胆红素和ALP可作为PBC患者的临床转归的替代标志物,常规生物化学和血液学检查数据应该支撑临床分析以对患者疾病进展风险进行分层(II-2, 1)。

17. 推荐医务工作者应认识到,早期诊断的PBC患者如ALP小于1.5倍正常值上限(upper normal limit, ULN)且胆红素正常,在熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗一年后其非肝移植生存期与健康对照人群无明显差异(II-2, 1)。

18. 推荐使用弹性成像和危险评分系统(如GLOBE和UK-PBC)以更好地确定患者个体未来发生晚期肝病及并发症的风险(III, 1)。

以上八条推荐意见主要针对PBC患者的风险分层。与既往指南及2015年中华医学会肝病学分会发布的PBC诊断

治疗共识意见相比,本次指南较大篇幅阐述了PBC患者风险分层的方法及意义,值得引起重视。即使接受UDCA治疗,PBC仍可能进展并有发生肝脏相关并发症和病死^[7],因此所有患者均应该及时进行风险评估,并考虑是否需要UDCA之外的其他治疗,包括根据患者的具体疾病特点入组至相应的临床研究中。指南提出在风险分层中,应该考虑人口学特点、肝脏生物化学指标检测、预后相关抗体、肝脏硬度检测、肝脏组织学特点等方法的综合应用。天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数可用于预测门静脉压力及肝脏纤维化状况^[8]。直接测量门静脉压力虽然准确,但由于其有创性且肝脏弹性成像和天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数等无创评价方法的出现,指南不推荐临床常规直接测量门静脉压力。及时正确的风险分层使得低风险的PBC患者得以规范化的治疗,而高风险患者可能从各种精心设计的临床研究中获益。由此可见,PBC患者的管理应该进一步规范,做到随访与风险评估结合,随时调整管理方案。

19. 推荐UDCA 13 ~ 15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹作为所有PBC患者的一线治疗,患者常需要终身服用UDCA (1, 1)。

20. 在III期临床中,ALP大于1.67 × ULN和(或)总胆红素升高小于2 × ULN的患者中口服奥贝胆酸(obeticholic, OCA)有明显疗效^[9],EASL指南推荐对符合以上条件且对UDCA应答不佳的患者考虑使用OCA治疗(起始剂量为5 mg,根据耐受性在6个月时增加至10 mg) (1, 2)。

21. 布地奈德联合UDCA治疗非肝硬化PBC和苯扎贝特联合UDCA治疗PBC的III期随机对照研究结果尚未发表,目前EASL不予推荐(II-2, 2)。

以上3条关于PBC治疗的推荐意见,与以往相同,UDCA仍是所有PBC患者的一线治疗。本版指南推荐OCA可用于UDCA应答不佳的PBC的治疗。与此同时,指南也指出,OCA的双盲对照研究随访资料仅限于12个月,随访时间更长的开放标签随访资料还有待进一步收集并证实其长期有效性。目前长期的随机临床研究正在进行中,以明确OCA治疗是否延长PBC患者的生存期。瘙痒是OCA治疗的主要不良反应,导致4% ~ 10%的患者停止治疗。另外,OCA治疗的患者可出现可逆性血脂水平的变化,尤其是高密度脂蛋白下降伴随低密度脂蛋白上升。该变化长期是否增加患者的心血管风险目前还不清楚^[10]。布地奈德是肝脏首过效应的糖皮质激素,口服后90%的药物可在肝内进行首过代谢,从而降低了激素所致的全身不良反应,随着病情进展肝硬化和门静脉高压的出现,其药代动力学也随之发生改变,不适于PBC晚期患者的治疗。既往认为伴有转氨酶升高或活组织学检查发现界面炎症的PBC患者使用布地奈德可减轻肝脏炎症。但指南指出,PBC患者转氨酶升高不一定由于界面性肝炎,也可能由于胆汁淤积造成肝细胞损伤,在这种情况下免疫抑制并无益处。加之有临床研究显示布地奈德可使患者Mayo PBC评分明显升高,并对骨密度有显著影响^[11],因此指南不推荐布地奈德治疗PBC。贝特类药物通过调节PPAR α 通路影响胆汁酸的生成代谢,从而减轻胆汁酸的毒性,减少胆汁酸的生成^[12],其主要不良反应

是肌酐升高,肾功能损害。多个苯扎贝特和非诺贝特的临床研究均显示联合治疗组比UDCA单药治疗组的应答率更高,但现有的临床研究的样本量较小,且缺乏大样本前瞻性随机对照研究数据^[13-14]。有荟萃分析表明苯扎贝特联合UDCA治疗并无明显改善^[15]。目前并不清楚贝特类药物是否可以延长PBC患者非肝移植生存期,因此指南不推荐使用。

22. 推荐妊娠PBC患者由专家进行指导,非肝硬化的PBC患者对妊娠耐受良好。尽管支持数据有限,EASL仍推荐PBC患者在孕期继续服用UDCA。对瘙痒的控制是非常重要的,应咨询专家的意见。有专家在孕后期三个月使用利福平控制瘙痒症状(III, 1)。

23. 肝硬化期的PBC患者在孕期胎儿和母亲均有较高风险发生并发症。EASL推荐孕前应咨询专家意见及进行相关监护。

大部分患者在诊断PBC时已经不需考虑妊娠的问题,但的确有小部分育龄妇女诊断为PBC。她们中许多常因为孕期发生无法解释的黄疸或瘙痒加重而就医。指南指出孕期和产后服用UDCA都是安全的^[16],为控制瘙痒可适当应用消胆胺或孕后期三个月使用利福平均属安全^[17]。由于曾有产后爆发性黄疸的报道,因此PBC患者产后的随访也很重要。肝硬化期的PBC患者妊娠期风险与其他病因引起的肝硬化患者相似。由于妊娠可加重进一步加重门静脉高压,因此有必要在孕中期安排评估食管胃底静脉曲张程度。

24. 大约10%的PBC患者还可表现出AIH的疾病特点,大部分是与PBC的疾病特点共存的,也有的在PBC诊断数年后才表现出AIH特点。EASL推荐如果PBC患者出现不相称的ALT升高和(或)IgG阳性,应做肝活组织学检查证实是否具有AIH的特征(III, 1)。

25. 具有典型AIH特征的PBC患者可能获益于UDCA联合免疫抑制治疗。EASL推荐对严重界面性肝炎的PBC患者适用免疫抑制治疗,中度界面性肝炎的PBC患者可考虑适用。并推荐告知患者免疫抑制治疗可能带来的不良反应(III, 2)。

针对同时具有AIH疾病特点的PBC患者,大部分专家认同根据巴黎I标准,这类患者的诊断标准如下:符合以下3条中的2条(1) ALP > 2 × ULN 或 γ -谷氨酰转氨酶(GGT) > 5 × ULN; (2) AMA > 1 : 40; (3) 组织学提示非化脓性胆管炎症。并且同时具备以下AIH特点中的两条:(1) ALT > 5 × ULN; (2) 血清IgG水平 > 2 × ULN或抗平滑肌抗体阳性;(3) 组织学提示中到重度界面性肝炎。指南明确指出,疑似重叠综合征的患者推荐行肝活组织学检查。指南也指出,修改后的AIH评分和简化AIH评分均不是针对胆汁淤积型的AIH或者具有AIH特征的PBC患者,因此不应当用于该部分患者的诊断。可溶性抗肝/胰抗原抗体和抗双链DNA抗体常常与重叠综合征相关,可帮助诊断^[18]。而AMA可出现于急性肝炎时期,并随着时间滴度下降,AIH患者出现持续性AMA阳性并不一定会出现组织学的胆管损害。由此以上可见,对于重叠患者进行肝活组织学检查的重要性。与单纯PBC相比,同时具有AIH特点

的PBC患者预后较差,更易进展为肝纤维化。因此中重度界面炎症的患者应该适用免疫抑制治疗,最常见的是泼尼松^[18]。考虑到激素的不良反应,当炎症进入缓解期时应考虑终止激素治疗,复查随访时间根据患者个体决定。

26. 推荐所有患者评估相关症状,尤其是瘙痒、干燥综合征症状和疲乏。症状的严重程度不一定与PBC疾病分期相关(III, 1)。

27. 推荐逐步治疗瘙痒。严重瘙痒的患者可能属于胆管迅速减少的PBC类型,预后较差,EASL推荐这类患者转诊至专家(III, 1)。

28. 基于其良好的安全性,EASL推荐消胆胺作为瘙痒的一线治疗。由于消胆胺本质是阴离子结合树脂,在使用时应注意避免与其他药物的相互作用(II-2, 1)。

29. EASL推荐利福平作为瘙痒的二线治疗,常用剂量每日150~300 mg。由于潜在的肝脏毒性,在用药期间监测肝脏酶学(用药第6周和12周),然后增加剂量,如发现毒性反应则应停药(II-2, 1)。

30. 推荐寻找并治疗引起疲乏的其他可能原因,尤其是贫血、甲状腺功能低下和睡眠紊乱(III, 1)。

31. 建议疲乏的患者发展其他应对策略,包括避免社交孤独等,因社交孤独可加重疲乏症状(III, 2)。

32. 干燥相关症状可显著降低患者的生活质量,EASL推荐考虑将患者转诊至相应临床专家(III, 1)。

33. 无论疾病严重程度如何,EASL推荐将药物治疗后症状控制不佳的患者转诊至专家管理(III, 1)。

以上是指南中关于PBC患者相关症状的推荐意见。PBC相关症状可极大影响患者的生活质量,因此值得重视^[19]。经治疗缓解之后,这些症状还可能复发,大多患者需要对这些症状进行长期的治疗。关于瘙痒的治疗与国内意见共识类似,消胆胺和利福平分别为一线和二线治疗方案。如治疗无反应,也可考虑经验性使用舍曲林和加巴喷丁治疗。指南也再次指出并非所有的PBC患者都会出现瘙痒,而瘙痒的严重程度也与病情进展无直接联系。由于PBC患者胆石症及其相关并发症的几率较高,故瘙痒的患者应及时排除胆管梗阻^[20]。有超过50%的PBC患者存在疲乏症状,同样不一定与疾病本身进展相关,对UDCA或OCA治疗也无反应^[10, 21]。本版指南更强调了同时治疗可能引起疲乏的其他原因。关于干燥相关症状的管理与之前指南无显著差异,主要是对症治疗,包括人工泪液、人工唾液、毛果芸香碱等,指南推荐症状难以缓解者转诊至相关专家。

34. 所有PBC患者均应考虑骨质疏松的风险(III, 1)。

35. 推荐双能X线吸收测定法(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)作为基线及随访时评价骨密度的手段(III, 1)。

36. PBC患者应根据当地的临床惯例补充钙和维生素D(III, 2)。

37. 对于PBC患者来说,二磷酸盐是预防骨折安全有效的治疗,EASL建议按照骨质疏松治疗指南的意见使用,但对于食管静脉曲张的患者慎用(II-2, 1)。

骨质疏松是PBC患者常见的并发症。与美国肝病学会指南及我国2015年的共识意见一致,本版指南也推荐对PBC患者评估骨质疏松并补充钙和维生素D。目前何时开始补充以及补充的剂量并无统一推荐意见。指南指出可根据当地患者的膳食状况、维生素D水平监测等临床检测结果来判断,一般股骨的T评分低于-1.5时开始治疗是合理的^[22]。任何干预都要考虑到患者的骨折风险。由于二磷酸盐口服可引起胃炎和食管炎^[23],因此对于存在食管静脉曲张的患者应谨慎使用,可考虑胃肠道外用药(氨羟二磷酸二钠、伊班膦酸盐、唑来膦酸)。骨密度的检查手段仍推荐为DEXA。

38. PBC患者可发生脂溶性维生素吸收障碍,尤其是那些长期黄疸的患者,EASL建议补充脂溶性维生素(III, 2)。

39. 高脂血症是PBC患者胆汁淤积的一个特征,目前尚无证据提示其增加了PBC患者的心血管风险。对于具有代谢综合征(高胆固醇、低HDL胆固醇和高LDL胆固醇)的PBC患者,EASL建议考虑使用降低胆固醇的药物(III, 2)。

40. PBC患者按照Baveno-VI指南进行食管胃底静脉曲张的筛查和管理(III, 2)。

41. 疑似肝硬化的PBC患者应根据指南监测肝细胞癌的发生(III, 2)。

胆汁淤积导致PBC患者胆汁分泌减少,继而影响脂溶性维生素的吸收。事实上,除了长期黄疸的患者,PBC患者中缺乏脂溶性维生素A、D、K、E的情况并不常见^[24-25]。如检测结果提示脂溶性维生素缺乏,则应该给予补充,尤其是黄疸的患者。严重胆汁淤积的患者在做侵入性操作时应该预防性补充维生素K,以防出血。PBC相关的高脂血症通常不必干预,如果患者存在典型的心血管疾病风险则按照心血管专科惯例治疗即可。PBC患者因胆汁性肝硬化可发生门静脉高压,其筛查预防和治疗基本同其他慢性肝病引起的门静脉高压患者。同其他慢性肝病一样,PBC患者也有罹患肝细胞癌的风险,男性患者和对UDCA治疗应答不佳的患者则风险更大,目前指南推荐每6个月进行影像学 and 甲胎蛋白的监测^[26]。

42. 当PBC患者出现肝硬化并发症,疾病严重的标志(持续性总胆红素升高 $>51\text{ }\mu\text{mol/L}$ 或 3 mg/dl , MELD评分 >15),或药物难以控制的瘙痒,EASL推荐进入当地肝移植名单(II-2, 1)。

43. 肝移植后疑似或确诊PBC复发的患者使用UDCA是安全的,并可改善肝脏生物化学指标(II-2, 2)。

44. 所有PBC患者均应终身随访,应意识到不同的患者具有不同的疾病过程,因而需要不同程度的管理(III, 1)。

尽管近年来PBC的发病率是上升的,但由于PBC而进行肝移植的患者数量是下降的,这可能得益于PBC的早期诊断增加。肝移植后PBC的复发率大约为20%^[27-28],由于移植前后患者AMA是持续阳性的,因此复发的确定诊断主要依靠组织学。由于PBC病程进展缓慢,因此相对于丙型肝炎、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎复发的肝移植患者,PBC患者移植后丧失的风险最低。疑似复发的患者可用UDCA治疗,移植后PBC患者仍应该积极预防骨质疏松。

松。而第 44 条推荐意见再次强调了终身随访和个体化管理的重要性。第 45 ~ 47 条推荐意见主要关于如何在不同层次医疗机构形成通路从而为 PBC 患者提供全面的疾病管理咨询等服务, 因与我国的医疗体系相差较大, 不在此赘述。

利益冲突 无

作者贡献声明 陈瑜: 查文献和撰写; 韩英: 撰写和修改

参 考 文 献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol, 2009, 51(2): 237-267. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- [2] Lleo A, Liao J, Invernizzi P, et al. Immunoglobulin M levels inversely correlate with CD40 ligand promoter methylation in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2012, 55(1): 153-160. DOI: 10.1002/hep.24630.
- [3] Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis[J]. Hepatology, 2017, 65(1): 152-163. DOI: 10.1002/hep.28859.
- [4] Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement[J]. Pathol Int, 2010, 60(3): 167-174. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x.
- [5] Harada K, Hsu M, Ikeda H, et al. Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis[J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(2): 174-181. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827234e4.
- [6] Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, et al. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems[J]. Hum Pathol, 2013, 44(6): 1107-1117. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.09.017.
- [7] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2008, 48(3): 871-877. DOI: 10.1002/hep.22428.
- [8] Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response[J]. J Hepatol, 2014, 60(6): 1249-1258. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.029.
- [9] Poupon R. Liver alkaline phosphatase: a missing link between cholestasis and biliary inflammation[J]. Hepatology, 2015, 61(6): 2080-2090. DOI: 10.1002/hep.27715.
- [10] Prince MI, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years[J]. Gastroenterology, 2002, 123(4): 1044-1051.
- [11] Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, et al. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid[J]. Hepatology, 2000, 31(2): 318-323.
- [12] Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis[J]. Hepatology, 2015, 62(2): 635-643. DOI: 10.1002/hep.27744.
- [13] Ohira H, Sato Y, Ueno T, et al. Fenofibrate treatment in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(8): 2147-2149.
- [14] Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, et al. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(3): 296-306. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.02.011.
- [15] 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 metaanalysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 2757-2766. DOI: 10.2147/DDDT.S79837.
- [16] Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthi N, et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(7): 1179-1185. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.030.
- [17] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid vs. cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Gastroenterology, 2005, 129(3): 894-901.
- [18] Muratori P, Granito A, Pappas G, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(6): 1420-1425. DOI: 10.1038/ajg.2009.126.
- [19] Mells GF, Pells G, Newton JL, et al. The impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC National Study[J]. Hepatology, 2013, 58(1): 273-283. DOI: 10.1002/hep.26365.
- [20] Summerfield JA, Elias E, Hungerford GD, et al. The biliary system in primary biliary cirrhosis. A study by endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Gastroenterology, 1976, 70(2): 240-243.
- [21] Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid[J]. Gastroenterology, 2013, 144(3): 560-569. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.005.
- [22] Guanabens N, Cerda D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2010, 138(7): 2348-2356. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.02.016.
- [23] Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence?[J]. Mayo Clin Proc, 2002, 77(10): 1031-1043. DOI:
- [24] Kaplan MM, Elta GH, Furie B, et al. Fat-soluble vitamin nutriture in primary biliary cirrhosis[J]. Gastroenterology, 1988, 95(3): 787-792.
- [25] Phillips JR, Angulo P, Petterson T, et al. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(9): 2745-2750.
- [26] European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 908-943. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
- [27] Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation[J]. J Hepatol, 2014, 60(1): 210-223. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.020.
- [28] Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, et al. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation[J]. Am J Transplant, 2010, 10(4): 720-726. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03038.x.

(收稿日期: 2017-10-07)

(本文编辑: 彭智)