

# 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南 (2021)

中华医学会肝病学分会

通信作者: 尤红, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 100050, Email: youhongliver@ccmu.edu.cn; 贾继东, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 100050, Email: jia\_jd@ccmu.edu.cn

**【摘要】** 2015 年中华医学会肝病学分会和中华医学会消化病学分会制定了我国第一个原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)的专家共识。近年来国内外有关研究为 PBC 的诊断和治疗提供了新的临床证据。中华医学会肝病学分会组织有关专家,在评估最新国内外临床研究证据的基础上,制订了包括 26 条推荐意见的本指南,旨在为临床医师诊断和治疗 PBC 提供指导和参考意见。

**【关键词】** 原发性胆汁性胆管炎; 原发性胆汁性肝硬化; 诊断; 治疗学; 实践指南

## Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021)

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Corresponding authors: You Hong, Hepatology Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China, Email: youhongliver@ccmu.edu.cn; Jia Jidong, Hepatology Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China, Email: jia\_jd@ccmu.edu.cn

**【Summary】** In 2015, the Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Gastroenterology issued the consensus on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (PBC). In the past years, more clinical studies have been reported in the field of PBC. To provide guidance to the clinical diagnosis and management of patients with PBC, the Chinese Society of Hepatology invited a panel of experts assessed the new clinical evidence and formulated the current guidelines which comprises 26 clinical recommendations.

**【Key words】** Primary biliary cholangitis; Primary biliary cirrhosis; Diagnosis; Therapeutics; Practice guideline

### 一、概述

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC, 旧称原发性胆汁性肝硬化)是一种慢性自身免疫性肝内胆汁淤积性疾病。其病因和发病机制尚未完全阐明,可能与遗传因素及其与环境因素相互作用所导致的免疫紊乱有关。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。其血生物化学指标特点是血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGT)升高,免疫

学特点是抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMAs)阳性、血清免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)升高,病理学特点是非化脓性破坏性小胆管炎。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acids, UDCA)是治疗本病的首选药物。

为进一步规范 PBC 的诊断和治疗,中华医学会肝病学分会组织有关专家,在 2015 年版《原发性胆汁性肝硬化诊断和治疗共识》的基础上,制订了《原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南》,旨在帮助医师认识本病的临床特点,从而早期诊断和规范治

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00794

收稿日期 2021-11-12 本文编辑 刘雪松

引用本文: 中华医学会肝病学分会. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1024-1037. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00794.



疗。本指南的推荐意见按照 GRADE 系统对证据质量和推荐强度进行分级(表 1)。

表 1 推荐意见的证据质量和推荐强度分级

级别	详细说明
证据质量	
高(A)	进一步研究不可能改变对该疗效评估结果的可信度
中(B)	进一步研究有可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果
低或非常低(C)	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果的可信度,且很可能改变该评估结果
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

## 二、流行病学

PBC 呈全球性分布,可发生于所有种族和民族。最近的荟萃分析显示 PBC 发病率和患病率在全球均呈上升趋势,年发病率为 0.23/10 万~5.31/10 万,患病率为 1.91/10 万~40.2/10 万,以北美和北欧国家最高<sup>[1]</sup>。我国尚缺乏基于人群的 PBC 流行病学数据。最近一项荟萃分析估算出中国 PBC 的患病率为 20.5/10 万,在亚太地区位居第二位,仅次于日本<sup>[2]</sup>。

## 三、自然病史

在 UDCA 应用治疗之前,PBC 的自然史大致分为 4 个阶段<sup>[3]</sup>:(1)临床前期:AMAs 阳性,但生物化学指标无明显异常;(2)无症状期:有生化学指标异常,但没有明显临床症状;(3)症状期:出现乏力、皮肤瘙痒等症状;(4)失代偿期:出现消化道出血、腹水、肝性脑病等临床表现。本病的早期诊断及 UDCA 的应用,极大地改变了 PBC 的疾病进程。对 UDCA 生化应答较好的早期 PBC 患者,其生存期与年龄、性别相匹配的健康人群相似<sup>[4]</sup>;对 UDCA 应答欠佳患者的无肝移植生存率显著低于健康对照人群,但仍高于未经 UDCA 治疗的 PBC 患者<sup>[5]</sup>。

## 四、临床表现

PBC 早期多无明显临床症状。约 1/3 患者可长期无任何临床症状,部分患者可逐渐出现乏力和皮肤瘙痒等。随着疾病进展,可出现胆汁淤积以及肝硬化相关的并发症和临床表现;合并其他自身免疫性疾病者,可有相应的临床症状。

## 五、实验室、影像学及病理检查

### (一)血生物化学检查

以 ALP 和/或 GGT 明显升高为主要特征,可同

时伴有丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)的轻度至中度升高。随疾病进展,血清胆红素(主要是直接胆红素)逐步升高,血清白蛋白逐渐降低。

### (二)免疫学检查

1. 抗线粒体抗体(AMAs):血清 AMAs 是诊断 PBC 的特异性标志物,尤其是 AMA-M<sub>2</sub>亚型,诊断本病的敏感度和特异度高达 90%~95%<sup>[6]</sup>。但是,AMAs 阳性也可见于各种肝内及肝外疾病,如自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、慢性丙型肝炎、各种原因所致急性肝衰竭、系统性红斑狼疮、干燥综合征、慢性细菌感染等,甚至是健康人群<sup>[7]</sup>。

2. 抗核抗体(antinuclear antibodies, ANAs):大约 50% 的 PBC 患者 ANAs 阳性,在 AMAs 阴性时是诊断 PBC 的另一重要标志物<sup>[6]</sup>。核膜型(主要以 gp210 和 p62 为靶点)和核点型(以包括 sp100 在内的多个蛋白为靶点)对 PBC 具有高度特异性。荟萃分析表明,对于 AMAs 阴性者,抗 gp210 抗体和抗 sp100 抗体诊断 PBC 的敏感度分别为 23% 和 25%,但特异度很高(分别为 99% 和 97%)<sup>[8]</sup>。在一项大型研究中,抗 gp210 抗体和抗 sp100 抗体同时阳性对于诊断 PBC 的阳性预测值为 100%<sup>[9]</sup>。

### (三)影像学检查

PBC 患者胆管影像学检查通常无明显异常。影像学检查的主要目的是除外肝内外胆管梗阻及肝占位等病变,一般首选超声检查。对于 AMAs 阴性、短期内血清胆红素明显升高,以及超声检查发现可疑胆管狭窄或扩张者,需要进行磁共振胆胰管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP),甚至经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)。

瞬时弹性成像(transient elastography, TE)或磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)可判断肝脏硬度,可用于评估 PBC 患者的分期<sup>[10]</sup>。

### (四)病理特征和组织学期期

PBC 的病理学特点是累及小叶间胆管(简称小胆管)的慢性非化脓性破坏性胆管炎。有胆管周围淋巴细胞浸润且形成上皮样肉芽肿者,被称为旺炽性胆管病变,是 PBC 的特征性病变<sup>[11]</sup>。当 >50% 的汇管区未见小动脉旁伴行小胆管时,即被定义为胆管减少或消失。Ludwig 等将 PBC 分为 4 期(表 2)。



表 2 原发性胆汁性胆管炎的 Ludwig 分期

Ludwig 分期	组织学特点
I 期:胆管炎期	炎症局限于汇管区,受损的小胆管周围以淋巴、单核细胞浸润为主,亦可见浆细胞、嗜酸性粒细胞及少数中性粒细胞,有的胆管周围可见非干酪性上皮样肉芽肿,即特征性的旺积性胆管病变(flourid duct lesion)
II 期:汇管区周围炎期	汇管区炎症可突破界板深入小叶内,同时汇管区周边带可见细胆管增生,形成胆管性界面炎
III:进行性纤维化期	部分纤维化扩大的汇管区之间以桥接纤维间隔相连
IV:肝硬化期	汇管区之间的桥接纤维间隔分隔肝实质呈“七巧板”图样

## 六、诊断与鉴别诊断

### (一)诊断标准

PBC 的诊断需依据生物化学、免疫学、影像学及组织学检查进行综合评估。满足以下 3 条标准中的 2 条即可诊断:(1)存在胆汁淤积的生物化学证据(主要是 ALP 和 GGT 升高),且影像学检查排除了肝外或肝内大胆管梗阻;(2)AMAs/AMA-M<sub>2</sub> 阳性,或其他 PBC 特异性自身抗体(抗 gp210 抗体、抗 sp100 抗体)阳性;(3)组织学上有非化脓性破坏性胆管炎和小胆管破坏的证据。

### (二)鉴别诊断

PBC 的鉴别诊断应包括其他各种病因所致的肝外或肝内胆汁淤积。结石、炎性狭窄或肿瘤等引起的肝外或肝内大胆管梗阻,一般经超声、CT、MRI 等影像检查即可发现。

肝内胆汁淤积的病因繁多,需依靠病史、体检、生化、免疫、影像、病理及基因检测等手段综合判断。PBC 需要与主要累及肝细胞的疾病[如酒精性肝病、药物性肝损伤(DILI)等],主要累及胆管的疾病[如小胆管型原发性硬化性胆管炎(PSC)、IgG4 相关性胆管炎、成人特发性胆管减少症及良性再发性或进行性家族性肝内胆汁淤积等]、主要累及血管性疾病(如肝窦阻塞综合征、布加综合征等),以及结节病、朗格汉斯细胞组织细胞增生症及肝淀粉样变性等疾病相鉴别。

### 推荐意见:

1. 对病因不明的 ALP 和/或 GGT 升高者,应常规检测 AMAs 和/或 AMA-M<sub>2</sub>; 对于 AMAs 或 AMA-M<sub>2</sub> 阴性的患者,可进一步检查抗 gp210 抗体和抗 sp100 抗体。(A1)

2. 对于有典型胆汁淤积生化指标异常、PBC 特异性自身抗体(AMAs、AMA-M<sub>2</sub>、抗 gp210 抗体、抗 sp100 抗体)阳性者,肝组织病理学检查并非诊断所必需,但是肝组织活检有助于准确评估其病理分期、判断疾病严重程度。(A1)

3. 有以下情况需行肝组织活检:(1)胆汁淤积

生化指标异常,但上述抗体阴性者;(2)PBC 患者同时有不明原因转氨酶升高(AST 或 ALT $\geq$ 5 $\times$ ULN),或临床怀疑合并其他疾病者(如 AIH、非酒精性脂肪性肝炎或 DILI 等);(3)PBC 患者对 UDCA 生化应答不佳时。(C1)

4. 符合下列 3 条标准中的 2 项即可诊断为 PBC:(1)反映胆汁淤积的生化异常如 ALP 和 GGT 升高,且影像学检查排除了肝外或肝内大胆管梗阻;(2)血清 AMAs/AMA-M<sub>2</sub> 阳性,或其他 PBC 特异性自身抗体如抗 gp210 抗体、抗 sp100 抗体阳性;(3)肝活检有非化脓性破坏性胆管炎和小胆管破坏的组织学证据。(A1)

## 七、PBC 的治疗

### (一)一线治疗

UDCA 是治疗 PBC 的一线药物,多项随机对照试验和荟萃分析证明 UDCA (13~15 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>) 可以改善 PBC 患者生化学指标、延缓疾病进程,并延长无肝移植生存期<sup>[5,12]</sup>。有研究发现 UDCA 剂量过小时( $\leq$ 10 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>),PBC 患者疗效较差。因此,长期治疗中,需动态评估患者体重并及时调整 UDCA 剂量<sup>[13]</sup>。过高剂量 UDCA (28~32 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>)并未增加对标准剂量应答不佳 PBC 患者的临床获益<sup>[14]</sup>。此外,在 PSC 患者中的研究显示,大剂量 UDCA (28~30 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>)反而会加重患者发生严重不良反应的风险<sup>[15]</sup>。因此,国内外指南均推荐 UDCA 13~15 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>用于 PBC 的治疗,可分次或一次顿服,需长期服药。如同时应用考来烯胺,两者应间隔至少 4~6 h。

UDCA 安全性良好。其不良反应较少,主要包括腹泻、腹胀、体重增加及瘙痒加重等,通常不需要停药。极少数患者会出现过敏,以及不能耐受药物副作用。

### (二)二线治疗

对于 UDCA 生化应答不佳的患者长期预后差、生存率低,需考虑二线治疗。国际上有多种评价 UDCA 治疗后生物化学应答的标准(表 3)<sup>[16]</sup>。其



表 3 原发性胆汁性胆管炎的生化应答标准

应答标准	时间	定义
巴塞罗那标准	12个月	ALP下降40%或恢复正常
梅奥标准	6个月	ALP<2×ULN
巴黎 I 标准	12个月	ALP≤3×ULN, AST≤2×ULN 和胆红素≤1 mg/dl
巴黎 II 标准	12个月	ALP≤1.5×ULN, AST≤1.5×ULN 和胆红素≤1 mg/dl
多伦多标准	24个月	ALP<1.67×ULN
鹿特丹标准	12个月	胆红素,白蛋白正常
UK-PBC评分	12个月	基线白蛋白,血小板;UDCA治疗1年后的胆红素,ALP,ALT或AST;预测5年,10年,15年生存率及对UDCA的应答
PBC GLOBE评分	12个月	基线年龄,UDCA治疗1年后的胆红素,ALP,白蛋白,血小板;预测3年,5年,10年生存率及对UDCA的应答

注:ALP为碱性磷酸酶;ULN为正常值上限;AST为天冬氨酸转氨酶;ALT为丙氨酸转氨酶;UDCA为熊去氧胆酸

中,巴黎 I<sup>[17]</sup>和巴黎 II<sup>[18]</sup>标准应用较多,分别用于评估晚期PBC(Ⅲ~Ⅳ期)和早期PBC(Ⅰ~Ⅱ期)患者生化应答。此外,在新药临床试验中,多采用ALP≥1.67 ULN作为生化应答不佳的重要标准<sup>[19-20]</sup>。绝大多数模型都以UDCA治疗1年作为评估生化应答的时间点,但有研究显示治疗6个月时的生化应答具有与12个月相似的预测效能<sup>[21]</sup>。

目前PBC的二线治疗药物主要包括奥贝胆酸、贝特类药物以及布地奈德等。

1. 奥贝胆酸(OCA):OCA是目前唯一被欧美国批准治疗的PBC二线药物。OCA是一种半合成疏水性胆汁酸类似物,作为选择性法尼醇X受体(FXR)激动剂,可抑制胆酸合成限速酶基因的表达从而抑制胆汁酸合成并促进其代谢和转化。此外,FXR信号还可影响炎症、代谢调节和肝纤维化<sup>[22]</sup>。

OCA可以改善对UDCA生化应答不佳的PBC患者的生化指标及组织学进展。Ⅱ期、Ⅲ期随机、双盲、安慰剂对照临床试验显示,对UDCA生化应答不佳以及不耐受的患者,加用或改用OCA(10 mg或者5~10 mg剂量滴定)治疗能显著改善肝脏生化指标<sup>[19]</sup>。Ⅲ期后续开放研究<sup>[23]</sup>以及另一项随机、双盲Ⅲ期临床试验也证实OCA可以显著降低对UDCA不耐受或应答不佳PBC患者的ALP、总胆红素、直接胆红素,以及GLOBE和UK-PBC评分<sup>[24]</sup>。Ⅲ期临床试验的后续亚组分析显示,OCA治疗3年后,17例PBC患者的肝纤维化分期、胆管反应、胆管缺失等病理改变获得改善或保持稳定<sup>[25]</sup>。

OCA的主要副作用为瘙痒和乏力,其发生率分别为77%和33%<sup>[23]</sup>。其中瘙痒的发生呈剂量依赖性<sup>[26]</sup>。此外,OCA治疗还可导致高密度胆固醇降低,但是否会增加心血管事件风险尚有争议<sup>[19,26]</sup>。

需要注意的是,病例报道显示OCA可导致严

重的肝脏失代偿事件<sup>[27]</sup>,美国食品和药物管理局对OCA发出新的警告,限制其在晚期肝硬化患者(出现肝性脑病、腹水、食管胃底静脉曲张等失代偿事件或持续性血小板减少)中使用<sup>[28]</sup>。故不建议将OCA用于失代偿期肝硬化患者,在用于早期肝硬化患者时也需严密监测相关副作用。

2. 贝特类药物:贝特类药物(非诺贝特、苯扎贝特)可通过过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)途径抑制胆汁酸生成。最近一项荟萃分析显示,与UDCA单药治疗相比,UDCA联合非诺贝特能更好地改善ALP、GGT、IgM及甘油三酯水平,但对皮肤瘙痒及ALT水平的改善无统计学差异<sup>[29]</sup>。非诺贝特是否能改善PBC患者的长期预后尚不清楚。

苯扎贝特同样可以改善对UDCA生化应答欠佳患者的生化指标。最近一项多中心、随机、安慰剂对照Ⅲ期试验证实,UDCA联合苯扎贝特可改善对UDCA生化应答欠佳患者的生化指标<sup>[30]</sup>。苯扎贝特还可改善PBC患者瘙痒症状<sup>[31]</sup>。此外,日本的一项大型回顾性队列研究发现,苯扎贝特可显著降低对UDCA生化应答不佳PBC患者(ALP≥1.67 ULN)的全因和肝脏相关病死率或肝移植需求<sup>[32]</sup>。

贝特类药物最常见的不良事件包括血清转氨酶和血肌酐升高<sup>[33]</sup>。此外,在贝特类药物应用过程中,还需警惕肌肉及潜在肾毒性等可能。

现有单中心、小样本研究结果提示,非诺贝特和苯扎贝特在PBC患者的生化缓解率方面相当;非诺贝特降低低密度脂蛋白和尿酸水平的能力优于苯扎贝特<sup>[34]</sup>,但非诺贝特不良反应及停药事件的发生率显著高于苯扎贝特<sup>[35]</sup>。

3. 布地奈德:布地奈德是第2代糖皮质激素,在肝脏内具有较高的首过消除效应,因此全身副作用相对较少。本药可通过糖皮质激素受体/孕烷X受体(PXR)途径参与调控胆汁酸的合成、转运及



代谢。

两项多中心前瞻性随机对照研究显示,与 UDCA 单药治疗相比,布地奈德(6~9 mg/d)联合 UDCA(15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)能更好地改善 PBC 患者的生化指标和组织学进展<sup>[36-37]</sup>。另一项小规模随机对照临床试验发现布地奈德(9 mg/d)联合 UDCA(12~16 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)可以改善患者的生化指标,但组织学改善并不明显<sup>[38]</sup>。关于布地奈德能否降低 PBC 患者病死率及肝移植率尚需进一步研究。

在晚期 PBC 患者中布地奈德血药浓度显著升高,可出现门静脉血栓形成等严重不良反应。因此,不推荐布地奈德用于肝硬化或门静脉高压患者<sup>[39]</sup>。

### (三)肝移植

PBC 进展至肝硬化失代偿期(腹腔积液、食管胃静脉曲张破裂出血或肝性脑病),且终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分>15 分,或 Mayo 风险评分>7.8 分,可考虑行肝移植<sup>[40-41]</sup>。另外,严重的顽固性瘙痒也是肝移植的特殊指征。

PBC 患者肝移植后长期生存率高,但是存在一定复发风险。肝移植后 5 年、10 年和 15 年的 PBC 复发风险分别为 22%、21%~37% 和 40%<sup>[42]</sup>。肝移植术后 AMAs 仍可持续阳性,因此 PBC 复发的诊断主要依赖组织学特征(非化脓性破坏性胆管炎和/或旺炽性胆管病变)和肝脏生物化学异常<sup>[43]</sup>。肝移植后复发的危险因素包括:肝移植时年龄较小、术后应用他克莫司以及出现胆汁淤积等<sup>[42]</sup>。有研究提示,与他克莫司相比,肝移植术后应用环孢素 A 可以降低术后复发<sup>[44]</sup>;但另一项研究提出,两种免疫抑制剂的选择对于移植术后复发没有显著影响,且他克莫司较环孢素 A 的副作用更少<sup>[45]</sup>。肝移植术后 PBC 复发可降低移植物和患者的生存率,常规预防性使用 UDCA 可有效降低 PBC 的复发<sup>[46]</sup>。

### 推荐意见:

**5. PBC 患者应长期口服 UDCA (13~15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 治疗,分次或一次服用。治疗过程中需动态监测体重变化,并及时调整 UDCA 剂量。(A1)**

**6. UDCA 治疗 6~12 个月时应进行生化应答评估。对疾病早期患者(病理学分期为 I~II 期)可使用巴黎 II 标准: UDCA 治疗 1 年后, ALP 及 AST<1.5×ULN, 总胆红素正常。对中外晚期患者(病理学分期 III~IV 期)可使用巴黎 I 标准: UDCA 治疗 1 年**

**后, ALP<3×ULN, AST<2×ULN, 胆红素<1 mg/dl。(B2)**

**7. 对 UDCA 生化应答不佳的患者,可加用 OCA 进行联合治疗,剂量为 5~10 mg/d。对于目前或既往有肝硬化失代偿事件(腹水、肝性脑病、食管胃静脉曲张破裂出血)、凝血功能异常及持续性血小板减少者,禁用 OCA。代偿期肝硬化患者使用 OCA,需严密监测疾病变化。(A1)**

**8. 对 UDCA 应答不佳的患者,也可联合苯扎贝特(400 mg/d)或非诺贝特(一般常用剂量为 200 mg/d)治疗。不推荐肝硬化失代偿期患者使用贝特类药物。此外,使用贝特类药物时,需注意监测提示药物性肝损伤的指标(尤其是胆红素变化),以及其他相关副作用。(B1)**

**9. 对 MELD 评分>15 分或 Mayo 评分>7.8 分的失代偿期肝硬化患者,或有严重顽固性瘙痒的患者,应进行肝移植评估。(C1)**

**10. 肝移植后需继续使用 UDCA 治疗,以预防和减少 PBC 的复发。(A1)**

**11. 目前尚无足够数据来推荐 PBC 肝移植后的最佳免疫抑制药物和方案选择。(C2)**

### (四)针对症状和并发症的治疗

**1. 乏力:**对于乏力的患者需鉴别是否存在其他引起乏力的病因,如贫血、肝外自身免疫性疾病、睡眠障碍和抑郁症等,并进行针对性治疗。目前尚无针对乏力本身的有效方法。荟萃分析发现 UDCA、奥贝胆酸、氟西汀、秋水仙碱、甲氨蝶呤、环孢素等药物均无法改善乏力症状,而肝移植可显著降低 PBC 患者疲劳评分<sup>[47]</sup>。关于莫达非尼是否可以改善 PBC 患者乏力症状尚无一致结论<sup>[48]</sup>。

### 推荐意见:

**12. 目前尚无针对乏力的特异性治疗药物,应主要是针对引起乏力的其他因素进行治疗,如贫血、肝外自身免疫性疾病、睡眠障碍和抑郁症等。(C1)**

**2. 瘙痒:**大约 70% PBC 患者出现瘙痒,并对生活质量产生显著影响<sup>[49]</sup>。目前治疗瘙痒的药物主要包括考来烯胺、利福平、阿片类受体阻断剂等,顽固性瘙痒也是肝移植的特殊适应证。有研究提示苯扎贝特可能有助于缓解 PBC 患者的瘙痒<sup>[31]</sup>。

胆汁酸螯合剂考来烯胺是治疗瘙痒的一线药物,推荐剂量为 4~16 g/d<sup>[50]</sup>;然而,其耐受性较差,

可出现恶心、腹胀、便秘等副作用。为避免干扰其他药物的吸收,考来烯胺应和其他药物间隔 4~6 h 服用。

如果患者不能耐受考来烯胺,可试用二线药物利福平。荟萃分析表明利福平能有效缓解胆汁淤积引起的瘙痒<sup>[51]</sup>。其推荐剂量为 150 mg,每天 2 次。对于无应答者,剂量可增加至 600 mg/d。但是本药可导致严重肝损伤、溶血性贫血及肾损伤,并与其他药物有相互作用<sup>[52]</sup>。我国学者的经验是小剂量应用(100~300 mg/d),并严密监测其副作用。

有研究发现阿片类受体拮抗剂有助于改善瘙痒,但可能会出现戒断症状。两项随机临床试验和后续研究表明,静脉注射或口服纳洛酮对顽固性瘙痒有效<sup>[53]</sup>,需从低剂量开始,缓慢增加到合适剂量,以减少不良反应发生。盐酸纳呋喃芬是一种选择性阿片受体  $\kappa$  激动剂,目前在日本已被批准用于治疗 PBC 患者的顽固性瘙痒<sup>[53]</sup>。

能够拮抗 5-羟色胺作用的药物如昂丹司琼和舍曲林也被用于治疗瘙痒。有研究提示舍曲林和利福平在改善瘙痒方面并无明显差异,但舍曲林对肝酶影响较小,因而安全性更好<sup>[52]</sup>。另外,许多针对回肠胆汁酸转运体、减少肠肝循环的新型药物,如利奈昔布在临床试验中显示出对胆源性瘙痒具有一定疗效<sup>[54-55]</sup>。

#### 推荐意见:

**13. 考来烯胺(4~16 g/d)是治疗瘙痒的一线药物,需注意应与其他药物(尤其是 UDCA)间隔 4~6 h 服用,以避免影响其他药物的吸收。(B2)**

**14. 对考来烯胺无效或不耐受的瘙痒患者,可试用利福平每天 100~300 mg,但需严密监测肝功能变化,以及时发现可能出现的药物性肝损伤。(C2)**

**3. 眼干、口干:**对于合并干眼症的患者首选人工泪液。环孢素眼用制剂或利福舒特眼膏适用于单用人工泪液无效者,在眼科中广泛使用<sup>[56]</sup>。有口干和吞咽困难者,可尝试非处方性唾液替代品,如保湿漱口水、口腔喷雾剂等。如仍有症状者,可使用胆碱能药物如毛果云香碱或西维美林等,以增加液体分泌。随机对照临床试验证实胆碱能药物可缓解口干、眼干症状,但可能导致恶心、出汗、潮红、尿频、头晕或腹泻等副作用<sup>[57]</sup>。

#### 推荐意见:

**15. 干眼症患者首选人工泪液治疗,效果欠佳者可试用毛果云香碱或西维美林。如仍效果不佳,可使用环孢素眼用制剂或利福舒特眼乳剂。(C1)**

**16. 有口干和吞咽困难的患者,可尝试非处方唾液替代品;仍有症状者,可使用毛果云香碱或西维美林增加液体分泌。(C1)**

**4. 骨质疏松:**代谢性骨病是 PBC 患者常见的并发症,主要包括骨量减少和骨质疏松。PBC 患者骨质疏松的患病率 20%~45%,在肝移植、绝经后患者中其发生率更高<sup>[58-59]</sup>。双膦酸盐、维生素 D 和钙剂可用于 PBC 患者骨质疏松的治疗<sup>[59]</sup>。

双膦酸盐在 PBC 患者中的疗效仍有争议<sup>[60]</sup>。一项荟萃分析显示第一代双膦酸盐并未降低 PBC 患者骨折风险<sup>[61]</sup>。但是,最近的一项随机对照研究显示,第三代双膦酸盐阿仑膦酸盐 70 mg/周或伊班膦酸盐 150 mg/月可显著增加 PBC 患者的腰椎骨密度,且安全性良好<sup>[62]</sup>。由于双膦酸盐可能导致静脉曲张出血、胃食管反应和心房颤动等副作用,因此在食管静脉曲张患者中须谨慎使用,并应监测其出血风险。

PBC 患者普遍存在维生素 D 缺乏<sup>[59, 63]</sup>。对有维生素 D 缺乏者,建议补充维生素 D 使其血清 25 羟基维生素 D 水平达到 30 ng/ml 以上<sup>[64]</sup>。对于 50 岁以上人群,建议在饮食中摄入足够的钙(800~1 000 mg/d);对于接受骨质疏松治疗的患者,建议每日补充 500~1200 mg 钙和 400~800 IU 维生素 D。另外,维生素 D 用于预防骨质疏松时,推荐 800~1 200 IU/d<sup>[65-66]</sup>。一项为期 3 年的研究发现,与未接受治疗的对照组相比,接受维生素 D、钙和降钙素治疗的 PBC 患者骨密度损失显著减少<sup>[67]</sup>。

#### 推荐意见:

**17. 对所有 PBC 患者,尤其是绝经后妇女,应进行血清维生素 D 水平评估,并密切监测骨质疏松风险。(C2)**

**18. 对无肾结石病史的 PBC 患者,每日通过饮食或者补充剂摄入钙 800~1 200 mg、维生素 D 800~1 000 IU,以防治骨质疏松。(C2)**

**19. 骨质疏松症患者可使用双膦酸盐治疗(阿仑膦酸盐 70 mg/周或伊班膦酸盐 150 mg/月或其他同类药物);但在食管静脉曲张患者中须谨慎应用,并应监测其出血风险。(C2)**

## 八、特殊情况

### (一) AMAs 阴性 PBC

国际文献报道 PBC 患者中 5%~10% 为 AMAs 阴性<sup>[6, 68]</sup>, 我国报道约为 15%<sup>[69]</sup>。多数研究认为, AMAs 阴性 PBC 和 AMAs 阳性 PBC 具有相似的临床表现、病理特点、自然史及预后<sup>[69-70]</sup>。但有报道认为 AMAs 阴性 PBC 有如下特点: 瘙痒以及社交/情绪相关量表评分更差<sup>[71]</sup>, 更容易合并肝外自身免疫性疾病<sup>[72]</sup>; IgM 水平更低、ANA 特异性抗体(抗 gp210 抗体和抗 sp100 抗体)阳性率更高<sup>[70-73]</sup>; 组织学上可能有汇管区周围胆管损伤更重<sup>[74]</sup>。此外, 近期有研究发现 AMAs 阴性 PBC 患者无肝脏相关事件的生存率更低<sup>[71]</sup>。因此, 为避免延误治疗, 建议对 AMAs 及抗 gp210 抗体、抗 sp100 抗体均阴性的不明原因胆汁淤积患者, 及时进行肝穿刺活检以尽早明确诊断。

### (二) 临床前 PBC 及单纯 AMAs 阳性

从逻辑上来说, 临床前 PBC 是指 AMAs 阳性, 但反映胆汁淤积的酶学指标(ALP、GGT)正常, 且组织学也尚无 PBC 表现, 但在随访过程中进展为 PBC 的患者。法国一项前瞻性、多中心队列研究发现, 在 AMAs 阳性且 ALP 正常的人群中, PBC 的 5 年发病率为 16%<sup>[75]</sup>。近期奥地利的一个单中心研究报告, 122 例仅 AMAs 阳性者经过平均 5.8 年的随访, 仅 10.2% 进展为 PBC<sup>[76]</sup>。早期的一项研究也发现, 对 26 例 AMAs 阳性且 ALP 正常的 PBC 一级亲属进行长达 8.9 年的随访, 仅 1 例(4%) 最终发展为 PBC<sup>[77]</sup>。

近期国内一项单中心研究发现, 高达 80% AMAs 阳性且 ALP 正常者, 经病理证实为 PBC<sup>[78]</sup>, 这一结果与瑞士一项多中心研究相似<sup>[79]</sup>。这两项研究均提示, AMAs 高滴度、IgM 升高, 以及 ALP 接近正常上限, 是组织学出现 PBC 表现的预测因素<sup>[78-79]</sup>。需要注意的是, 这两项研究尽管 ALP 正常, 但是多数患者 GGT 已经出现了升高。

由此可见, 对于单纯 AMAs 阳性, 但 ALP、GGT 均正常、且无其他慢性肝损害证据者, 经过长期随访可能仅有少部分人进展为 PBC, 因此目前不能均诊断为临床前 PBC。建议对此类人群每年监测肝脏生化指标变化; 对于有慢性肝损害临床证据、IgM、GGT 升高者, 可考虑行肝组织活检, 明确是否存在 PBC。

对于随访中出现 PBC 生化或组织学证据者, 应及时给予 UDCA 治疗。对于单纯 AMAs 阳性, 但尚无生化或组织学 PBC 表现者, 尚无充分临床证据推

荐 UDCA 预防性治疗。

### 推荐意见:

**20. 仅 AMAs 或 AMA-M<sub>2</sub> 阳性, 但肝脏生化(特别是 ALP、GGT)正常、且无其他慢性肝损害证据者, 尚无法诊断为 PBC, 应每年随访胆汁淤积的生化指标。对于有慢性肝损害临床证据、IgM 升高、GGT 升高者, 可考虑行肝组织活检, 明确是否存在 PBC。(C2)**

### (三) PBC-AIH 重叠综合征

PBC 和 AIH 是两个独立的自身免疫性肝病, 但可在一例患者同时或先后出现, 被国际指南称之为具有 AIH 特征的 PBC(PBC with AIH features) 或者 PBC-AIH 重叠综合征(PBC-AIH overlap syndrome)。有学者认为, PBC-AIH 重叠综合征可能是 PBC 患者具有 AIH 的遗传易感性<sup>[80]</sup>。近期研究也发现, PBC-AIH 重叠综合征在组织学上的免疫表型与 PBC 相似, 提示重叠综合征可能是 PBC 的变异形式<sup>[81]</sup>。

**1. PBC-AIH 重叠综合征的诊断:** 目前国际上仍缺乏统一的诊断标准。最常用的“巴黎标准”<sup>[82]</sup> 要求符合 PBC 和 AIH 三项诊断标准中的各两项(同时或者相继出现), 即可做出诊断; 其中 AIH 肝组织学改变是必需条件。PBC 诊断标准包括: (1) 血清 ALP $\geq 2 \times$ ULN 或者血清 GGT $\geq 5 \times$ ULN; (2) 血清 AMAs/AMA-M<sub>2</sub> 阳性; (3) 肝脏组织学表现为汇管区胆管损伤。AIH 诊断标准包括: (1) 血清 ALT $\geq 5 \times$ ULN; (2) 血清 IgG $\geq 2 \times$ ULN 或者血清抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, ASMA) 阳性; (3) 肝脏组织学提示中-重度淋巴、浆细胞浸润为主的炎症坏死性界面炎。

“巴黎标准”中 ASMA 阳性或 IgG $\geq 2 \times$ ULN 是诊断标准之一, 但我国 PBC 患者 ASMA 阳性率较低, 且血清 IgG 水平很少 $\geq 2 \times$ ULN<sup>[83]</sup>, 因此该标准是否适用于我国患者尚存在争议。国内一项前瞻性研究发现, 在 PBC 患者中使用 IgG $\geq 1.3 \times$ ULN 的界值筛出对激素应答良好的 PBC-AIH 重叠综合征患者的敏感度为 60%、特异度为 97%, 而“巴黎标准”(IgG $\geq 2 \times$ ULN) 的敏感度仅为 10%<sup>[84]</sup>。因此, 我们建议在我国患者中将 IgG 的诊断界值下调为 1.3 $\times$ ULN。此外, 有研究表明抗 ds-DNA 和 AMAs 同时阳性对于诊断 PBC-AIH 重叠综合征具有 98% 的特异度<sup>[85-86]</sup>, 但是其诊断价值有待进一步验证。



值得注意的是,美国和欧洲的专家都不推荐使用国际自身免疫肝炎小组(IAIHG)发表的 AIH 修订评分系统及简化评分来诊断 PBC-AIH 重叠综合征<sup>[87-88]</sup>。首先这两个评分系统是针对 AIH 制定,并不适用于 PBC-AIH 重叠综合征的患者。其次,修订评分系统中 AMAs 阳性为减分项目,可能造成重叠综合征诊断不足。而简化评分系统又可能造成重叠综合征的过度诊断,使患者接受不必要的激素治疗。

2. PBC-AIH 重叠综合征的治疗: PBC-AIH 重叠综合征患者的预后要比单一的 PBC 或者 AIH 患者的预后更差<sup>[89]</sup>。目前国际上对于 PBC-AIH 重叠综合征的治疗仍无统一方案。有研究表明,糖皮质激素单药或联合硫唑嘌呤,或二线免疫抑制药物(如吗替麦考酚酯、他克莫司、环孢素 A)治疗可改善患者的生化应答及预后<sup>[90-91]</sup>。一项多中心回顾性研究显示,重度界面炎是 PBC-AIH 重叠综合征患者对 UDCA 单药治疗应答不佳的独立危险因素<sup>[92]</sup>,提示合并重度界面炎患者应首选 UDCA 联合免疫抑制剂治疗。

#### 推荐意见:

**21. PBC-AIH 重叠综合征的诊断,应在满足 PBC 三条诊断标准中两条的同时,满足 AIH 三条诊断标准中的两条(1+2 或 1+3): (1) 中-重度淋巴细胞、浆细胞性界面炎; (2) AST 或 ALT $\geq$ 5 $\times$ ULN; (3) IgG $\geq$ 1.3 $\times$ ULN 或 ASMA 阳性。其中肝组织活检存在中-重度淋巴细胞、浆细胞性界面炎,是诊断重叠综合征必备条件。(C2)**

**22. 对有中度界面炎的 PBC-AIH 重叠综合征患者,可使用 UDCA 联用免疫抑制剂治疗;也可使用 UDCA 单药初始治疗,应答不佳时再加用免疫抑制剂治疗。(C2)**

**23. 对有重度界面炎表现的 PBC-AIH 重叠综合征患者,应使用免疫抑制剂治疗,包括糖皮质激素单药治疗,或糖皮质激素联合硫唑嘌呤 50 mg/d 或吗替麦考酚酯 0.5~1.0 g/d。(C2)**

#### (四)PBC-PSC 重叠综合征

同一例患者偶尔可以同时或相继出现 PBC 和 PSC 的特征,称之为 PBC-PSC 重叠综合征,目前文献仅限于个案报道。最近一篇综述总结了迄今为止 10 篇个案报道中的 12 例所谓 PBC-PSC 重叠患者,其中大部分病例以 PBC 起病,在确诊 PBC 3 月

至 18 年后陆续被诊断合并有 PSC<sup>[93]</sup>。目前尚无明确的诊断标准,通常认为同时符合 PBC 和 PSC 两种疾病的诊断即可诊断 PBC-PSC 重叠综合征。UDCA 是该病的一线治疗药物,个案报道的患者多使用 UDCA 750 mg/d 治疗,大部分患者可以获得生化缓解,但其长期预后尚不明确<sup>[93]</sup>。

#### (五)PBC 患者妊娠

回顾性研究表明,大多数 PBC 患者在妊娠期间病情稳定,部分患者出现新发瘙痒或瘙痒加重,但产后常出现生化指标恶化;绝大部分母婴结局良好,但已有肝硬化者发生母婴相关并发症的风险增加<sup>[94-97]</sup>。因此,育龄期 PBC 妇女妊娠前需进行个体化咨询;对已有门静脉高压者,可在妊娠中期进行胃镜检查,并酌情进行内镜下干预,以减少出血风险。

PBC 患者妊娠期服用 UDCA 的文献较少。在大鼠妊娠期间,每日给予 UDCA 至 2 000 mg/kg 未观察到明显的胎儿不良反应(相当于临床剂量的约 100 倍)<sup>[98]</sup>。在妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)患者中,有较多应用 UDCA 的经验。最新荟萃分析显示 UDCA 治疗不增加 ICP 患者的死胎率<sup>[99]</sup>。关于 UDCA 在怀孕前 3 个月的安全性数据更少。最近的一项研究显示,16 例 PBC 患者在孕早期继续服用 UDCA 无胎儿相关副作用<sup>[96]</sup>。早期的几项研究分别纳入了 4 例、8 例和 12 例患者,均未报道胎儿相关副作用<sup>[94-95, 97]</sup>。这些数据表明,妊娠期间使用 UDCA 的安全性和耐受性良好,因此多数学者主张在整个妊娠期间继续使用 UDCA,以防止 PBC 疾病进展。

由于有关 UDCA 治疗和母乳中胆汁酸水平的数据有限,仅有少数研究探索母乳中 UDCA 的含量。德国学者采用高压液相色谱法,在一例接受 UDCA (750 mg/d) 治疗者的母乳中并未检测到 UDCA<sup>[100]</sup>。最近的一项病例报道也显示,UDCA 剂量增加(高达 1 500 mg/d 时)对母乳胆汁酸含量并无影响,而且儿童发育正常<sup>[101]</sup>。此外,有研究显示 ICP 患者初乳中的总胆汁酸浓度高于正常人,而 UDCA 治疗可降低初乳中的内源性胆汁酸水平<sup>[102]</sup>。因此,哺乳期 UDCA 治疗可能是安全的。

#### 推荐意见:

**24. 育龄期 PBC 患者可以妊娠,但已有肝硬化者妊娠后母婴并发症的风险增加。有限的数据显示 UDCA 在妊娠期(包括妊娠早期)是安全的,可**

在权衡利弊并充分知情同意的基础上应用 UDCA。(C2)

#### (六)男性 PBC

既往文献报道 PBC 患者女性与男性的比例约为 10:1,但是我国两项大样本量研究均报道,女性与男性的比例为 6.2~6.9:1<sup>[69, 103]</sup>。男性患者 PBC 相关临床症状如瘙痒、乏力以及合并干燥综合征的比例,均明显地低于女性患者。男性 PBC 患者的长期预后目前尚存在争议。我国的一项研究以及加拿大的一项研究均提示,男性的预后较女性更差。因此,男性患者的早期诊断更需引起我们的关注和重视。此外,有研究发现男性是 PBC 患者发生肝细胞癌(HCC)的独立危险因素<sup>[104]</sup>,随访过程中需更加注意监测 HCC。

#### 推荐意见:

**25. 男性和肝硬化是 PBC 患者发生 HCC 的独立危险因素,需每 6 个月复查腹部超声和/或甲胎蛋白(AFP)。(B1)**

#### (七)伴有胆管缺失的 PBC

胆管缺失是指由多种因素引起的肝内小胆管结构破坏,导致小胆管部分或全部消失的病理表现。如果 50% 以上汇管区小胆管消失,则被称为胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome, VBDS)。胆管缺失是 PBC 患者生化不应答的重要危险因素<sup>[105]</sup>。即使规律足量服用 UDCA 也并不能改善胆管缺失程度<sup>[106]</sup>。鉴于胆管缺失与持续性胆汁淤积、难治性黄疸有关<sup>[107]</sup>,胆管缺失程度已被列为评估 PBC 患者疾病分期的标志之一<sup>[108]</sup>。

#### 九、预后

目前,经 UDCA 规范治疗 PBC 患者的整体预后已经有明显改善。国内报道经 UDCA 治疗后的 PBC 患者 5 年、10 年无肝移植生存率分别为 78.0%~86.7%、71.1%~74.3%;5 年 HCC 发生率约为 1.62%;5 年失代偿发生率为 3.81%~4.31%<sup>[2, 69]</sup>。已出现肝硬化者的预后较差,代偿期和失代偿期肝硬化 PBC 患者 5 年无肝移植生存率分别为 77.1% 和 35.9%<sup>[69]</sup>。

近年文献报道了基于多中心、大样本量的 GLOBE<sup>[109]</sup>和 UK-PBC<sup>[110]</sup>评分模型,它们增加了与肝硬化分期相关的指标,可以准确预测 PBC 患者 5 年、10 年及 15 年无肝移植生存率。这两个模型已在包括中国在内的多个国家人群中被验证,总体认

为其预测效能优于其他模型<sup>[111-112]</sup>。GLOBE (www.globalpbc.com/globe)和 UK-PBC 评分(www.uk-pbc.com)计算较复杂,需要在相关网页上进行在线计算。

#### 推荐意见:

**26. 可采用预后模型(如 GLOBE 模型, UK-PBC 模型)来评估 PBC 患者经 UDCA 治疗后的临床预后。(C2)**

#### 十、筛查及随访

##### (一)一级亲属筛查(确定诊断后)

PBC 患者家庭成员发病的风险增加,主要累及一级女性亲属,最常见者为姐妹和母女。PBC 患者一级亲属 AMAs 阳性率高达 13.1%,其中姐妹的阳性率高达 20.7%<sup>[113]</sup>,母子、兄弟、姐妹间的共同患病也有报道。尽管筛查 PBC 患者一级亲属的证据尚不充足,但建议对 30 岁以上的 PBC 一级女性亲属筛查 AMAs 和 ALP,对结果异常者进行进一步检查,以确定是否能够诊断为 PBC,并决定是否给予相应的治疗或长期随访。

##### (二)长期随访(开始治疗后)

PBC 患者需长期服用 UDCA 治疗,建议每 3~6 个月监测肝脏生化指标,以评估生化应答情况,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。

对于肝硬化以及男性患者,建议每 6 个月行肝脏超声及 AFP 检查,以监测肝细胞癌。建议所有患者每年筛查甲状腺功能。对于肝硬化患者应行胃镜检查,明确有无食管胃静脉曲张,并根据胃镜结果及患者肝功能情况,每 1~3 年复查胃镜。根据患者基线骨密度及胆汁淤积的严重程度,建议每 2~3 年评估骨密度。对于黄疸患者,如有条件可每年筛查脂溶性维生素水平。

#### 十一、问题与展望

尽管近年来 PBC 的诊治都取得了一定进展,但该领域仍面临诸多问题和挑战。

1. 我国尚缺乏基于人群的 PBC 流行病学资料。
2. 对于特殊类型的 PBC(如合并 AIH、临床前 PBC),仍缺乏基于证据的诊断标准和治疗方案。
3. 对 UDCA 生化应答不佳的患者、尤其是已经出现肝硬化及肝硬化失代偿者,亟须安全、有效的二线治疗药物。
4. PBC 的病因和发病机制,尤其是触发针对肝

内胆管上皮的自身免疫性应答的始动因素亟须探索和阐明。

5. 亟须探索针对 PBC 关键发病机制的治疗新靶点, 从而为新药研发提供理论基础和试验依据。

**执笔人:** 尤红; 段维佳; 李淑香; 吕婷婷; 陈莎; 陆伦根; 马雄; 韩英; 南月敏; 徐小元; 段钟平; 魏来; 贾继东; 庄辉

**指南制定专家(以姓氏拼音排序):** 蔡晓波(上海交通大学附属第一人民医院消化内科); 陈莎(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心); 陈煜(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心); 陈红松(北京大学人民医院肝病研究所); 崔丽娜(空军军医大学第一附属医院消化内科); 董加强(空军军医大学第一附属医院消化内科); 窦晓光(中国医科大学附属盛京医院感染科); 段维佳(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心); 段钟平(首都医科大学附属佑安医院肝病中心); 郭长存(空军军医大学第一附属医院消化内科); 郭冠亚(空军军医大学第一附属医院消化内科); 韩涛(天津市第三中心医院肝内科); 韩英(空军军医大学第一附属医院消化内科); 侯金林(南方医科大学南方医院感染内科); 胡鹏(重庆医科大学附属第二医院感染科); 宦怡(空军军医大学第一附属医院放射影像科); 贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心); 孔媛媛(首都医科大学附属北京友谊医院国家消化系统疾病临床医学研究中心方法学平台); 李杰(北京大学医学部基础医学院病原生物学系); 李军(江苏省人民医院感染病科); 李淑香(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心); 李增山(空军军医大学第一附属医院病理科); 令狐恩强(解放军总医院第一医学中心消化内科); 刘家云(空军军医大学第一附属医院检验科); 刘景丰(福建医科大学孟超肝胆医院肝胆外科); 刘燕敏(首都医科大学附属北京佑安医院肝病科); 刘迎娣(解放军总医院第一医学中心消化内科); 陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院消化内科); 罗新华(贵州省人民医院感染科); 吕婷婷(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心); 马雄(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科); 苗琪(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科); 南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科); 曲颖(上海交通大学附属第一人民医院消化内科); 任红(重庆医科大学第二医院传染科); 任万华(山东省立医院感染性疾病科); 尚佳(河南省人民医院感染性疾病科); 尚玉龙(空军军医大学第一附属医院消化内科); 时永全(空军军医大学第一附属医院消化内科); 唐承薇(四川大学华西医院消化内科); 王建设(复旦大学附属儿科医院感染科); 王婧雯(空军军医大学第一附属医院药剂科); 王绮夏(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科); 魏来(北京大学人民医院肝病科); 吴浩(四川大学华西医院消化内科); 徐小元(北京大学第一医院感染疾病科); 阎明(山东大学齐鲁医院消化内科); 杨东亮(华中科技大学同济医学院附属协和医院感染科); 杨永峰(南京市第二医院肝病科); 杨绍旭(空军军医大

学第一附属医院肝胆外科); 尤红(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心); 张欣欣(上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科); 张跃新(新疆医科大学第一附属医院感染科); 赵景民(解放军总医院第五医学中心病理科); 赵守松(蚌埠医学院第一附属医院感染病科); 赵新颜(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心); 郑林华(空军军医大学第一附属医院消化内科); 周新民(空军军医大学第一附属医院消化内科); 庄辉(北京大学医学部基础医学院病原生物学系)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**志谢** 以下专家参加本指南制定的讨论, 并提出了富有建设性的意见和建议, 在此特别志谢(以姓氏拼音排序): 安纪红(内蒙古自治区人民医院感染科); 邓国宏(陆军军医大学第一附属医院传染科); 黄燕(中南大学湘雅医院传染科); 黄隼(北京清华长庚医院肝胆内科); 李荣宽(大连医科大学附属二院感染科); 李树臣(哈尔滨医科大学第二附属医院传染科); 陆海英(北京大学第一医院传染科); 石荔(西藏自治区人民医院感染科); 苏明华(广西医科大学第一附属医院感染科); 温立志(南昌大学第二附属医院消化内科); 吴彪(海南省人民医院感染科); 徐京杭(北京大学第一医院肝病科); 杨丽(四川大学华西医院消化内科); 杨积明(天津市第二人民医院(原: 天津市传染病医院)感染科); 杨晋辉(昆明医科大学第二附属医院消化内科); 张缵云(山西医科大学第一医院传染科); 周璐(天津医科大学总医院消化内科); 周永健(广州市第一人民医院消化内科); 祖红梅(青海省第四人民医院传染科)

## 参 考 文 献

- [1] Lv T, Chen S, Li M, et al. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(6): 1423-1434. DOI: 10.1111/jgh.15329.
- [2] Zeng N, Duan W, Chen S, et al. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(6): 788-799. DOI: 10.1007/s12072-019-09984-x.
- [3] Mayo MJ. Natural history of primary biliary cirrhosis[J]. *Clin Liver Dis*, 2008, 12(2): 277-288; viii. DOI: 10.1016/j.cld.2008.02.012.
- [4] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.029.
- [5] Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(2): 357-365. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.001.
- [6] Granito A, Muratori P, Quarneri C, et al. Antinuclear antibodies as ancillary markers in primary biliary cirrhosis[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2012, 12(1): 65-74. DOI: 10.1586/erm.11.82.
- [7] 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. DOI: 10.1002/hep.21828.
- [8] Zhang Q, Liu Z, Wu S, et al. Meta-analysis of antinuclear antibodies in the diagnosis of antimicrobial antibody-negative primary biliary cholangitis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 8959103. DOI: 10.1155/2019/8959103.
- [9] Granito A, Muratori P, Muratori L, et al. Antinuclear antibodies giving the 'multiple nuclear dots' or the 'rim-like/membranous' patterns: diagnostic accuracy for primary biliary cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(11-12): 1575-1583. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03172.x.
- [10] Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2012, 56(1): 198-208. DOI: 10.1002/hep.25599.
- [11] Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis)[J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1978, 379(2): 103-112. DOI: 10.1007/BF00432479.
- [12] Gordon SC, Wu KH, Lindor K, et al. Ursodeoxycholic acid treatment preferentially improves overall survival among African Americans with primary biliary cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(2): 262-270. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000512.
- [13] Angulo P, Dickson ER, Thorneau 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. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80136-6.
- [14] Angulo P, Jorgensen RA, Lindor KD. Incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: is a double dosage worthwhile? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(11): 3152-3157. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05270.x.
- [15] Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 808-814. DOI: 10.1002/hep.23082.
- [16] Chen S, Duan W, You H, et al. A brief review on prognostic models of primary biliary cholangitis[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(5):412-418. DOI: 10.1007/s12072-017-9819-9.
- [17] 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.
- [18] Corpechot C, Chazouillères 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.031.
- [19] Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7): 631-643. DOI: 10.1056/NEJMoa1509840.
- [20] Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(2): 321-329. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.011.
- [21] 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. DOI: 10.1002/hep.26322.
- [22] Manne V, Kowdley KV. Obeticholic acid in primary biliary cholangitis: where we stand[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2019, 35(3):191-196. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000525.
- [23] Trauner M, Nevens F, Shiffman ML, et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(6): 445-453. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30094-9.
- [24] Parés A, Shiffman M, Vargas V, et al. Reduction and stabilization of bilirubin with obeticholic acid treatment in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Liver Int*, 2020, 40(5):1121-1129. DOI: 10.1111/liv.14429.
- [25] Bowlus CL, Pockros PJ, Kremer AE, et al. Long-term obeticholic acid therapy improves histological endpoints in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(5): 1170-1178. e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.050.
- [26] Kowdley KV, Luketic V, Chapman R, et al. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 1890-1902. DOI: 10.1002/hep.29569.
- [27] John BV, Schwartz K, Levy C, et al. Impact of obeticholic acid exposure on decompensation and mortality in primary biliary cholangitis and cirrhosis[J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5(8): 1426-1436. DOI: 10.1002/hep4.1720.
- [28] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2021 Practice Guidance Update from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2021. DOI: 10.1002/hep.32117.
- [29] 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. DOI: 10.2147/DDDT.S79837.
- [30] Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(23): 2171-2181. DOI: 10.1056/NEJMoa1714519.
- [31] de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 734-743. e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.001.
- [32] Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3): 565-571. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.010.
- [33] Carrion AF, Lindor KD, Levy C. Safety of fibrates in cholestatic liver diseases[J]. *Liver Int*, 2021, 41(6): 1335-1343. DOI: 10.1111/liv.14871.
- [34] Dohmen K, Tanaka H, Haruno M. Effectiveness of fenofibrate in comparison to bezafibrate for patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis[J]. *Fukuoka Igaku*



- Zasshi, 2013, 104(10):350-361.
- [35] Wang L, Sun K, Tian A, et al. Fenofibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and histological features in primary biliary cholangitis[J]. *Minerva Med*, 2021. DOI: 10.23736/S0026-4806.21.07316-X.
- [36] Rautiainen H, Kärkkäinen 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. DOI: 10.1002/hep.20646.
- [37] 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. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70351-3.
- [38] Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(2): 321-329. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.011.
- [39] 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. DOI: 10.1053/jhep.2003.50266.
- [40] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 145-172. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
- [41] Aguilar MT, Carey EJ. Current status of liver transplantation for primary biliary cholangitis[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(3): 613-624. DOI: 10.1016/j.cld.2018.03.011.
- [42] Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(1): 96-107. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.001.
- [43] 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.
- [44] Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(1): 96-107. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.001.
- [45] Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, et al. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: influence of primary immunosuppression on survival[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(4): 1691-1692. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.03.130.
- [46] Corpechot C, Chazouillères O, Belnou P, et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 559-565. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.043.
- [47] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.017.
- [48] Silveira MG, Gossard AA, Stahler AC, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety: Modafinil in the treatment of fatigue in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Am J Ther*, 2017, 24(2): e167-e176. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000387.
- [49] Shah RA, Kowdley KV. Mechanisms and treatments of pruritus in primary biliary cholangitis[J]. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(2):209-220. DOI: 10.1055/s-0039-1679918.
- [50] Schaffner F, Klion FM, Latuff AJ. The long term use of cholestyramine in the treatment of primary biliary cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 1965, 48:293-298.
- [51] 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. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01200.x.
- [52] Ataei S, Kord L, Larki A, et al. Comparison of sertraline with rifampin in the treatment of cholestatic pruritus: A randomized clinical trial[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2019, 14(3): 217-223. DOI: 10.2174/1574887114666190328130720.
- [53] Jones DE, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(4): 471-476. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03223.x.
- [54] Hegade VS, Pechlivanis A, McDonald J, et al. Autotaxin, bile acid profile and effect of ileal bile acid transporter inhibition in primary biliary cholangitis patients with pruritus[J]. *Liver Int*, 2019, 39(5):967-975. DOI: 10.1111/liv.14069.
- [55] Al-Dury S, Wahlström A, Wahlin S, et al. Pilot study with IBAT inhibitor A4250 for the treatment of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):6658. DOI: 10.1038/s41598-018-25214-0.
- [56] Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders[J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89(10):1363-1367. DOI: 10.1136/bjo.2005.070888.
- [57] Vitali C, Minniti A, Pignataro F, et al. Management of Sjögren's syndrome: present issues and future perspectives[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 676885. DOI: 10.3389/fmed.2021.676885.
- [58] Seki A, Ikeda F, Miyatake H, et al. Risk of secondary osteoporosis due to lobular cholestasis in non-cirrhotic primary biliary cholangitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(9):1611-1616. DOI: 10.1111/jgh.13746.
- [59] Trivedi HD, Danford CJ, Goyes D, et al. Osteoporosis in primary biliary cholangitis: Prevalence, impact and management challenges[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2020, 13:17-24. DOI: 10.2147/CEG.S204638.
- [60] Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, et al. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (12):CD009144. DOI: 10.1002/14651858.CD009144.pub2.
- [61] Danford CJ, Ezaz G, Trivedi HD, et al. The pharmacologic management of osteoporosis in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Densitom*, 2020, 23(2): 223-236. DOI: 10.1016/j.jocd.2019.05.003.
- [62] Guañabens N, Monegal A, Cerdá D, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis

- [ ]]. *Hepatology*, 2013, 58(6): 2070-2078. DOI: 10.1002/hep.26466.
- [63] Wang Z, Peng C, Wang P, et al. Serum vitamin D level is related to disease progression in primary biliary cholangitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(11): 1333-1340. DOI: 10.1080/00365521.2020.1829030.
- [64] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1):172-193. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
- [65] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1):394-419. DOI: 10.1002/hep.30145.
- [66] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(1): 3-44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- [67] Floreani A, Zappala F, Fries W, et al. A 3-year pilot study with 1, 25-dihydroxyvitamin D, calcium, and calcitonin for severe osteodystrophy in primary biliary cirrhosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1997, 24(4): 239-244. DOI: 10.1097/00004836-199706000-00012.
- [68] Gatselis NK, Dalekos GN. Molecular diagnostic testing for primary biliary cholangitis[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2016, 16(9): 1001-1010. DOI: 10.1080/14737159.2016.1217159.
- [69] Chen S, Duan W, Li M, et al. Prognosis of 732 ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis: A single center follow-up study from China[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(7):1236-1241. DOI: 10.1111/jgh.14521.
- [70] Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and-negative primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1997, 25(5): 1090-1095. DOI: 10.1002/hep.510250507.
- [71] Juliusson G, Imam M, Björnsson ES, et al. Long-term outcomes in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(6):745-752. DOI: 10.3109/00365521.2015.1132337.
- [72] Sakauchi F, Mori M, Zeniya M, et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid[J]. *J Epidemiol*, 2006, 16(1): 30-34. DOI: 10.2188/jea.16.30.
- [73] Hirschfield GM, Heathcote EJ. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis[J]. *Clin Liver Dis*, 2008, 12(2): 323-331; viii-ix. DOI: 10.1016/j.cld.2008.02.003.
- [74] Jin Q, Moritoki Y, Lleo A, et al. Comparative analysis of portal cell infiltrates in antimitochondrial autoantibody-positive versus antimitochondrial autoantibody-negative primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1495-1506. DOI: 10.1002/hep.25511.
- [75] 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.
- [76] Zandanel S, Strasser M, Feldman A, et al. Low rate of new-onset primary biliary cholangitis in a cohort of anti-mitochondrial antibody-positive subjects over six years of follow-up[J]. *J Intern Med*, 2020, 287(4):395-404. DOI: 10.1111/joim.13005.
- [77] Gulamhusein AF, Juran BD, Atkinson EJ, et al. Low incidence of primary biliary cirrhosis (PBC) in the first-degree relatives of PBC probands after 8 years of follow-up[J]. *Liver Int*, 2016, 36(9): 1378-1382. DOI: 10.1111/liv.13143.
- [78] Sun C, Xiao X, Yan L, et al. Histologically proven AMA positive primary biliary cholangitis but normal serum alkaline phosphatase: Is alkaline phosphatase truly a surrogate marker? [J]. *J Autoimmun*, 2019, 99:33-38. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.01.005.
- [79] Terziroli Beretta-Piccoli B, Stirnimann G, Mertens J, et al. Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: A neglected clinical entity challenging current guidelines[J]. *J Autoimmun*, 2021, 116: 102578. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102578.
- [80] Lohse AW, zum Büschenfelde KH, 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. DOI: 10.1002/hep.510290409.
- [81] Lee BT, Wang Y, Yang A, et al. IgG: IgM ratios of liver plasma cells reveal similar phenotypes of primary biliary cholangitis with and without features of autoimmune hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(2): 397-399. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.024.
- [82] Chazouillères 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. DOI: 10.1002/hep.510280203.
- [83] Yang F, Wang Q, Bian Z, et al. Autoimmune hepatitis: East meets west[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(8): 1230-1236. DOI: 10.1111/jgh.12952.
- [84] Wang Q, Selmi C, Zhou X, et al. Epigenetic considerations and the clinical reevaluation of the overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis[J]. *J Autoimmun*, 2013, 41: 140-145. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.10.004.
- [85] 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.
- [86] Efe C, Purnak T, Ozaslan E, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(1): 226; author reply 226-227. DOI: 10.1038/ajg.2009.602.
- [87] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(2): 374-385. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.002.
- [88] Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren 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. DOI:



- 10.1016/j.cgh.2010.03.004.
- [89] Yang F, Wang Q, Wang Z, et al. The natural history and prognosis of primary biliary cirrhosis with clinical features of autoimmune hepatitis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2016, 50(1): 114-123. DOI: 10.1007/s12016-015-8516-5.
- [90] Freedman BL, Danford CJ, Patwardhan V, et al. Treatment of overlap syndromes in autoimmune liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1449. DOI: 10.3390/jcm9051449.
- [91] Zhang H, Li S, Yang J, et al. A meta-analysis of ursodeoxycholic acid therapy versus combination therapy with corticosteroids for PBC-AIH-overlap syndrome: evidence from 97 monotherapy and 117 combinations[J]. Prz Gastroenterol, 2015, 10(3): 148-155. DOI: 10.5114/pg.2015.51187.
- [92] 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. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.021.
- [93] Mago S, Wu GY. Primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome: A review[J]. J Clin Transl Hepatol, 2020, 8(3):336-346. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00036.
- [94] Floreani A, Infantolino C, Franceschet I, et al. Pregnancy and primary biliary cirrhosis: A case-control study[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(2-3): 236-242. DOI: 10.1007/s12016-014-8433-z.
- [95] 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.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.030.
- [96] Cauldwell M, Mackie FL, Steer PJ, et al. Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study[J]. BJOG, 2020, 127(7): 876-884. DOI: 10.1111/1471-0528.16119.
- [97] Efe C, Kahramanoğlu-Aksoy E, Yilmaz B, et al. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(9): 931-935. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.05.008.
- [98] Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid--adverse effects and drug interactions[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 18(10): 963-972. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x.
- [99] Ovadia C, Sajous J, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(7): 547-558. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00074-1.
- [100] Rudi J, Schönig T, Stremmel W. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy[J]. Z Gastroenterol, 1996, 34(3):188-191.
- [101] Vitek L, Zelenková M, Brůha R. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(12): 911-912. DOI: 10.1016/j.dld.2010.06.002.
- [102] Brites D, Rodrigues CM. Elevated levels of bile acids in colostrum of patients with cholestasis of pregnancy are decreased following ursodeoxycholic acid therapy[see comments] [J]. J Hepatol, 1998, 29(5): 743-751. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80255-9.
- [103] Fan X, Wang T, Shen Y, et al. Underestimated male prevalence of primary biliary cholangitis in China: Results of a 16-yr cohort study involving 769 patients[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):6560. DOI: 10.1038/s41598-017-06807-7.
- [104] Natarajan Y, Tansel A, Patel P, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(7):2439-2451. DOI: 10.1007/s10620-020-06498-7.
- [105] Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, et al. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis[J]. Hepatol Res, 2015, 45(8): 846-855. DOI: 10.1111/hepr.12423.
- [106] Poupon R, Chazouillères O, Balkau B, et al. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group[J]. J Hepatol, 1999, 30(3): 408-412. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80098-1.
- [107] Nakanuma Y, Hosono M, Mizuno Y, et al. Pathologic study of primary biliary cirrhosis of early histologic stages presenting cholestatic jaundice[J]. Liver, 1988, 8(6): 319-324. DOI: 10.1111/j.1600-0676.1988.tb01010.x.
- [108] 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.
- [109] 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, 149(7): 1804-1812. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.061.
- [110] Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis[J]. Hepatology, 2016, 63(3): 930-950. DOI: 10.1002/hep.28017.
- [111] Yang F, Yang Y, Wang Q, et al. The risk predictive values of UK-PBC and GLOBE scoring system in Chinese patients with primary biliary cholangitis: the additional effect of anti-gp210[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(5): 733-743. DOI: 10.1111/apt.13927.
- [112] Efe C, Taşçılar K, Henriksson I, et al. Validation of risk scoring systems in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(7): 1101-1108. DOI: 10.14309/ajg.000000000000290.
- [113] Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2007, 46(3): 785-792. DOI: 10.1002/hep.21749.