

# 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)

中华医学会肝病学会

通信作者:马雄,上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科上海市消化疾病研究所,上海 200001,Email:maxiongmd@163.com

**【摘要】** 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)患者的临床特点包括血清氨基转移酶水平升高、高免疫球蛋白G血症、血清自身抗体阳性,肝组织学上存在中重度界面性肝炎等。早期诊断和恰当治疗可显著改善AIH患者的生存期和生活质量,减轻社会医疗负担。《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)》在规范我国AIH的诊断和治疗方面发挥了积极作用。在此基础上,2021年底中华医学会肝病学会组织有关专家结合最新进展制定本部指南,旨在进一步提高我国AIH诊治水平。

**【关键词】** 肝炎,自身免疫性; 诊断; 治疗; 实践指南

## Guidelines on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2021)

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Ma Xiong, Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai 200001, China, Email: maxiongmd@163.com

**【Abstract】** Autoimmune hepatitis (AIH) is characterized by elevated serum aminotransferase and immunoglobulin G levels, seropositive results for autoantibodies and moderate to severe interface hepatitis in histologic findings. It will be most helpful in improving survival and life quality, if patients are diagnosed in the early stage and treated appropriately, which also helps relieve social medical burdens. Chinese consensus on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2015) has contributed to standardizing the diagnosis and treatment of AIH. On the basis of the first consensus, at the end of 2021, under the organization of Chinese Society of Hepatology, experts devise this guide with latest advances aiming to further improve the level of diagnosis and management of autoimmune hepatitis.

**【Key words】** Hepatitis, autoimmune; Diagnosis; Therapeutics; Practice guideline

### 一、概述

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的临床特点包括血清氨基转移酶水平升高、高免疫球蛋白G血症、血清自身抗体阳性,肝组织学上存在中重度界面性肝炎等。早期诊断和恰当治疗可显著改善AIH患者的生存期和生活质量,减轻社会医疗负担。

2015年由中华医学会肝病学会、中华医学会消化病学分会和中华医学会感染病学分会组织国内有关专家制订了我国首部《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)》<sup>[1]</sup>,在规范我国AIH的诊断和治疗方面发挥了积极作用。在此基础上,中华医学会肝病学会组织有关专家结合国内外最新进展制

定本部指南,旨在进一步提高我国AIH诊治水平。指南中提及的证据和推荐意见按照GRADE系统(推荐分级的评估、制定和评价)进行分级(表1)。

### 二、流行病学

AIH可以在任何年龄和种族人群中发病。欧洲与亚洲人群中患者以女性居多,发病率和疾病状态存在种族差异<sup>[2-3]</sup>。在欧洲国家,AIH的时点患病率约为10/10万人~25/10万人。新西兰一项前瞻性研究显示2008年至2010年期间AIH的发病率为1.37/10万人,而在2014年至2016年期间增长到2.39/10万人<sup>[4]</sup>。同样,日本的2次流行病学调查发现2004年AIH的时点患病率为8.7/10万人,2016年时点

DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00796

收稿日期 2021-11-12 本文编辑 朱红梅

引用本文:中华医学会肝病学会.自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J].中华肝脏病杂志,2022,30(5):482-492. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00796.



表1 推荐意见的证据等级和推荐强度等级

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

患病率已经增长至 23.9/10 万人<sup>[5]</sup>。此外, AIH 患者性别比例也发生了明显变化。在日本, 男女比例由 1:6.9(2004 年) 增长为 1:4.3(2016 年)。来自其他研究中 AIH 患者的男女比例由 1:9~1:10 增长到 1:4~1:7<sup>[6]</sup>。最近, 我国开展的一项包含 1 020 例 AIH 患者的单中心回顾性观察研究显示, AIH 患者的峰值年龄为 55(6~82) 岁, 在 20 岁有小的波峰, 男女比例为 1:5<sup>[7]</sup>。

### 三、诊断与鉴别诊断

AIH 的诊断主要是基于临床表现、实验室检查和肝组织学特征性表现, 并排除其他肝病病因。

#### (一) 临床表现

多数 AIH 患者无明显症状或仅出现乏力等非特异性症状。大部分 AIH 患者隐匿起病, 少部分患者为急性发作, 其中部分为慢性 AIH 的急性加重, 甚至发展为急性肝功能衰竭。约 1/3 的患者初诊即为肝硬化表现。

#### (二) 实验室检查

血清氨基转移酶水平升高、自身抗体阳性、免疫球蛋白 G 和/或  $\gamma$  球蛋白水平升高是 AIH 的重要实验室特征。

1. 血清生物化学指标: AIH 的典型血清生物化学指标异常主要表现为肝细胞损伤型改变, 血清丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)水平升高, 而血清碱性磷酸酶(ALP)和  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)水平基本正常或轻微升高。病情严重或急性发作时血清总胆红素(TBil)水平可显著升高。

2. 自身抗体与分型: 大多数 AIH 患者血清中存在一种或多种高滴度的自身抗体, 但这些自身抗体大多缺乏疾病特异性。AIH 可根据自身抗体的不同分为两型: 抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)和/或抗平滑肌抗体(antismooth muscle antibodies, ASMA)阳性者为 1 型 AIH, 约占 AIH 病例的 90%; 抗肝肾微粒体抗体 1 型(antiliver kidney microsome-1, 抗 LKM-1)和/或抗肝细胞溶质抗原 1 型(antiliver cytosol-1, 抗 LC-1)阳性者为 2 型 AIH。ASMA 的主要靶抗原是微丝中的肌动蛋白, 后者又可分为 G 肌动蛋白和 F 肌动蛋白。高滴度抗 F 肌动蛋白诊断 AIH 的特异性较高。抗 LKM-1 的靶抗原为细胞色素 P450 2D6。在成人 AIH 患者中, 抗 LKM-1 对 AIH 的敏感度

较低(1%), 而在儿童 AIH 患者中敏感度较高(13%~38%)。约 10% 的 2 型 AIH 患者中抗 LC-1 是唯一可检测到的自身抗体, 且抗 LC-1 与 AIH 的疾病活动度和进展有关。抗可溶性肝抗原抗体(antisoluble liver antigen, 抗 SLA)诊断 AIH 时特异性较高, 并具有一定预后预测价值, 但我国 AIH 患者中仅 2.5% 呈 SLA 阳性。我国一项单中心临床研究提示约 10.2% 的 AIH 患者起病时 ANA、ASMA 阴性, 后续随访期间有患者出现 ANA 抗体阳性。抗体阴性的 AIH 患者相较于经典 AIH 患者, 其血清 IgG 水平更低且起病时可能处在纤维化进展期, 但两组患者在起病时组织学炎症程度及半年内生化应答缓解率方面均无统计学差异。及时明确诊断并启动治疗, 有助于改善抗体阴性 AIH 患者的预后<sup>[8]</sup>。

3. 血清免疫球蛋白: IgG 和/或  $\gamma$ -球蛋白升高是 AIH 特征性的血清免疫学改变之一。血清 IgG 水平可反映肝内炎症活动, 经免疫抑制治疗后可逐渐恢复正常。来自国内的大型队列研究结果表明 AIH 患者初诊和治疗 3 个月后较低的血清 IgG 水平与生化和组织学缓解相关<sup>[7]</sup>。

#### (三) 肝组织学检查

肝组织学检查对 AIH 诊治的重要性表现为: (1) 提供 AIH 患者确诊依据, 特别是在自身抗体阴性患者; (2) 有助于与其他肝病(如药物性肝损伤、Wilson 病等)鉴别; (3) 明确有无合并其他自身免疫性肝病, 如: 原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)重叠存在; (4) 评估分级和分期; (5) 治疗后复查有助于判断合适的停药时机, 如 Ishak 评分系统中肝炎活动度(hepatitis activity index, HAI) < 4 分时停药相对安全<sup>[9]</sup>。因此, 建议尽可能对所有拟诊 AIH 且无肝活检绝对禁忌证的患者行肝组织学检查, 可采用的方法包括: 经皮肝活检、经颈静脉肝活检以及腹腔镜下肝活检等。AIH 组织学以肝细胞损伤为主, 病理学特点如下:

1. 门管区表现: (1) 界面性肝炎: 在组织学上, 肝细胞和门管区/纤维间隔交界处称为“界板”, 炎症细胞由该区域向小叶内延伸, 导致相邻肝细胞呈单个或小簇状坏死、脱落, 称为界面性肝炎。界面性肝炎是 AIH 的组织学特征之一, 中重度界面性肝炎支持 AIH 的诊断, 但需排除其他慢性肝病如病毒性肝炎、药物性肝损伤、Wilson 病等。(2) 淋巴浆细胞浸润: 门管区及其周围浸润的炎性细胞主要为淋巴浆细胞。浆细胞评分 > 3 分(即浆细胞占炎症细胞  $\geq 20\%$ ) 或小叶内/门管区见浆细胞灶( $\geq 5$  个浆细胞聚集为 1 灶)有助于 AIH 的诊断, 但浆细胞缺如不能排除 AIH<sup>[10]</sup>。

2. 小叶内表现: 未经治疗的 AIH 小叶内常出现中等程度炎症。当炎症明显时, 可见 3 区坏死/桥接坏死。肝细胞受炎症细胞攻击后出现水肿、变性、坏死, 再生的肝细胞呈假腺样排列, 称为“玫瑰花环样”结构。穿入现象是指淋巴细胞进入肝细胞后在其周围形成空晕样结构, 发生穿入的细胞主要为 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 可导致肝细胞凋亡<sup>[11]</sup>。

3. 特殊类型 AIH 组织学表现: (1) 急性 AIH: 急性 AIH



可分为两大类:①无慢性肝炎病史,以急性肝损伤为首发症状的 AIH;②以慢性肝炎表现的 AIH 急性发作或恶化甚至发展为肝功能衰竭。肝组织学上,前者可出现中央静脉炎伴周边坏死(3区坏死)、桥接坏死伴小叶内炎症细胞浸润;后者 3区坏死相对较少,可有多核肝巨细胞、多灶融合坏死,甚至亚大块或大块坏死<sup>[12-13]</sup>。(2) AIH 相关肝硬化:未经治疗的 AIH 可进展为肝硬化,这一阶段炎症往往减轻或者耗尽,门管区/纤维间隔轻度非特异性炎症伴有轻度界面性肝炎,诊断需要结合临床。

(四)诊断标准

国际自身免疫性肝炎小组(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)于 1993 制定了 AIH 描述性诊断标准和诊断积分系统,并于 1999 年进行了修订(表 2)<sup>[14]</sup>。1999 年更新的积分系统根据患者是否已接受糖皮质激素治疗分为治疗前和治疗后评分。

2008 年 IAIHG 提出了 AIH 简化诊断积分系统<sup>[15]</sup>(表 3)。简化诊断积分系统分为自身抗体、血清 IgG 水平、肝组织学改变和排除病毒性肝炎等 4 个部分。我国一项总数为 405 例慢性肝病患者(其中 1 型 AIH 患者 127 例)的多中心临床研究结果显示<sup>[16]</sup>,简化积分系统确诊 AIH 的敏感度为 90%,特异度为 95%,可较好地应用于临床诊断。简化积分系统容易

漏诊部分不典型患者,如自身抗体滴度低或阴性和/或血清 IgG 水平较低甚至正常的患者。因此,对于疑似 AIH 且采用简化诊断积分不能确诊的患者,建议再以综合诊断积分系统进行综合评估以免漏诊。由于自身抗体检验方法的优化,近期欧洲学者提出基于 ELISA 的 ANA 和 SMA(Factin)检测也是 AIH 自身抗体评估的潜在可靠替代方法,建议将这些检测方法纳入 AIH 诊断的简化标准<sup>[17]</sup>。

(五)鉴别诊断

ANA 和 ASMA 等自身抗体缺乏疾病特异性,低滴度的自身抗体也可见于其他多种肝内外疾病如病毒性肝炎、代谢相关性脂肪性肝病、Wilson 病等肝病以及乳糜泻、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病。因此,需进行仔细的鉴别诊断(表 4)。

推荐意见:

1. 对于拟诊 AIH 的患者,应检测自身抗体如 ANA、ASMA、抗 SLA/LP、抗 LKM1 和抗 LC1 等,并常规检测血清免疫球蛋白 IgG 和/或  $\gamma$  球蛋白水平。(B1)
2. 应对无禁忌证的拟诊 AIH 患者行肝组织学检查(可经皮或经颈静脉)。界面性肝炎、淋巴浆细胞浸润、肝细胞玫瑰花环样改变和淋巴细胞穿入现象等支持 AIH 诊断。(B1)
3. 应结合血清氨基转移酶升高、血清自身抗体阳性和

表 2 自身免疫性肝炎综合诊断积分系统(1999 年)

参数/临床特征	计分	参数/临床特征	计分
女性	+2	药物史	
ALP(正常上限倍数)与 AST(或 ALT)(正常上限倍数)的比值		阳性	-4
<1.5	+2	阴性	+1
1.5~3.0	0	平均乙醇摄入量(g/d)	
>3.0	-1	<25	+2
血清 $\gamma$ -球蛋白或 IgG 与正常值的比值		>60	-2
>2.0	+3	肝组织学检查	
1.5~2.0	+2	界面性肝炎	+3
1.0~1.5	+1	主要为淋巴-浆细胞浸润	+1
<1.0	0	肝细胞呈玫瑰花环样改变	+1
ANA, ASMA 或 LKM-1 滴度		无上述表现	-5
>1:80	+3	胆管改变	-3
1:80	+2	其他改变	-3
1:40	+1	其他免疫性疾病	+2
<1:40	0	其他可用的参数	
AMA 阳性	-4	其他特异性自身抗体(SLA/LP、LC-1、ASGPR、pANCA)阳性	+2
肝炎病毒标志物		HLA-DR3 或 DR4	+1
阳性	-3	对治疗的反应	
阴性	+3	完全	+2
		复发	+3
总积分的解释			
治疗前		治疗后	
明确的 AIH	≥16	明确的 AIH	≥18
可能的 AIH	10~15	可能的 AIH	12~17



表3 国际自身免疫性肝炎小组的自身免疫性肝炎简化诊断标准

变量	标准	分值	备注
ANA 或 SMA	≥1:40	1	相当于我国常用的 ANA 1:100 的最低滴度
ANA 或 SMA	≥1:80	2	多项同时出现时最多 2 分
LKM-1	≥1:40	2	
SLA	阳性	2	
IgG	>正常值上限	1	
	>1.1 倍正常值上限	2	
肝组织学	符合 AIH	1	界面性肝炎、汇管区和小叶内淋巴-浆细胞浸润、肝细胞玫瑰样花环以及穿入现象被认为是特征性肝组织学改变,4 项中具备 3 项为典型表现
	典型 AIH 表现	2	
排除病毒性肝炎	是	2	

=6 分:AIH 可能  
≥7 分:确诊 AIH

表4 自身免疫性肝炎的鉴别诊断

疾病	临床表现和实验室检查	病理学表现
HCV 感染	血清 ANA 可低滴度阳性或 LKM-1 阳性, IgG 水平轻度升高;抗-HCV 抗体和 HCV RNA 阳性	肝细胞脂肪变性、淋巴滤泡形成、肉芽肿形成
药物性肝损伤	药物史明确,停用药物后好转;血清氨基转移酶水平升高和/或胆汁淤积表现	汇管区中性粒细胞和嗜酸粒细胞浸润、肝细胞大泡脂肪变性、肝细胞胆汁淤积,纤维化程度一般较轻(低于 S2)
代谢相关性脂肪性肝病	1/3 患者血清 ANA 可低滴度阳性,血清氨基转移酶轻度升高,胰岛素抵抗表现	肝细胞呈大泡脂肪变性、肝窦纤维化、汇管区炎症较轻
Wilson 病	血清 ANA 可阳性,血清铜蓝蛋白低,24 h 尿铜升高,可有角膜色素环(K-F 环)阳性	存在肝细胞脂肪变性、空泡状核形成、汇管区炎症,可伴界面炎,可有大量铜沉着

IgG 升高及特征性肝组织学改变并排除其他病因后,进行 AIH 综合诊断。(A1)

4. AIH 简化积分系统可用于我国 AIH 患者的诊断, AIH 综合评分系统可用于非典型、复杂病例的诊断,或用于临床研究。(B1)

#### 四、治疗

AIH 患者如不进行临床干预,可迅速进展为肝硬化或终末期肝病。目前主要采用非特异性免疫抑制:泼尼松(龙)(prednisone/prednisolone)联合硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)治疗或者泼尼松(龙)单药治疗作为 AIH 的标准治疗方案。上述方案能显著改善大多数中重度 AIH 患者的肝生化指标并延长生存期<sup>[18]</sup>。但至少 10%~15% 的患者对标准治疗方案应答不佳。另有部分患者因不能耐受药物不良反应或停药造成复发。AIH 的总体治疗目标是获得并维持肝组织学缓解、防止进展为肝硬化和/或肝功能衰竭,进而提高患者的生存期和生活质量,生化缓解定义为血清氨基转移酶(ALT 和 AST)以及 IgG 水平均恢复正常。肝组织学缓解定义为肝内炎症消失或轻微(Ishak 评分系统 HAI<4 分或 Scheuer 分级系统 G<1)。

##### (一)治疗指征

所有活动性 AIH 患者均应接受免疫抑制治疗,并可根据疾病活动度调整治疗方案和药物剂量。

1. 建议中度以上炎症活动的 AIH 患者[血清氨基转移酶水平>3×正常值上限(ULN)、IgG>1.5×ULN 和/或中重度界面性肝炎]接受免疫抑制治疗。急性表现(ALT 或者 AST>10×ULN)或重症 AIH 患者(伴国际标准化比率>

1.5)应及时启动免疫抑制治疗,以免进展至肝功能衰竭。

2. 对于轻微炎症活动(血清氨基转移酶水平<3×ULN、IgG<1.5×ULN 和/或轻度界面性肝炎)的老年(>65 岁)患者需平衡免疫抑制治疗的益处和风险作个体化处理。暂不启动免疫抑制治疗者须严密观察,如患者出现明显的临床症状,或出现明显炎症活动可进行治疗。

##### (二)治疗方案

1. 一线治疗:对于未经治疗的 AIH 成人患者,若非肝硬化或急性重症者,建议将泼尼松(龙)联合硫唑嘌呤作为初始一线标准治疗方案,即泼尼松(龙)用于诱导缓解,AZA 用于维持缓解。该方案可显著减少泼尼松(龙)剂量及其不良反应。泼尼松(龙)可快速诱导症状缓解,而 AZA 需 6~8 周才能发挥最佳免疫抑制效果,多用于维持缓解。联合治疗尤其适用于同时存在下述情况,如:绝经后妇女、骨质疏松、脆性糖尿病、肥胖、痤疮、情绪不稳以及高血压患者。泼尼松(龙)初始剂量为 0.5~1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(通常 30~40 mg/d),诱导缓解治疗一般推荐如下用药方案:泼尼松(龙)30 mg/d 1 周、20 mg/d 2 周、15 mg/d 4 周,泼尼松(龙)剂量低于 15 mg/d 时,建议以 2.5 mg/d 的幅度渐减至维持剂量(5~10 mg/d);维持治疗阶段甚至可将泼尼松(龙)完全停用,仅以 AZA 50 mg/d 单药维持。需要强调的是,糖皮质激素的减量应遵循个体化原则,可根据血清 ALT、AST 和 IgG 水平改善情况进行适当调整。如患者改善明显可较快减量,而疗效不明显时可在原剂量上维持 2~4 周。可在使用泼尼松(龙)2~4 周后出现显著生化应答后再加用 AZA,初始剂量为 50 mg/d,可视不良反应和应答情况渐增至 1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。理想情况下泼尼松(龙)可撤

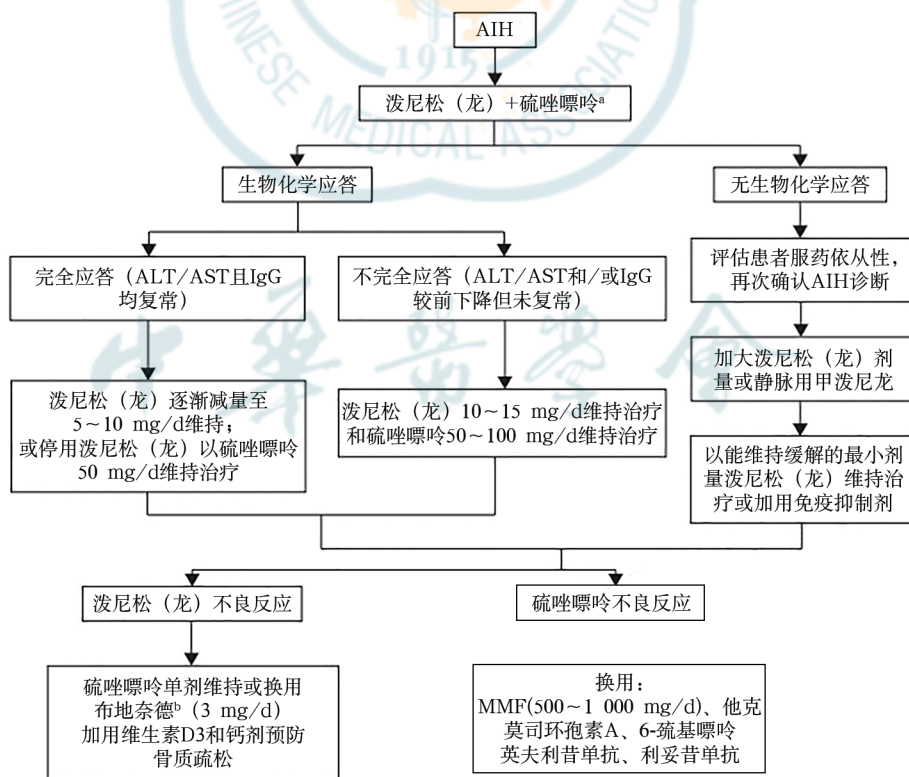
药,仅 AZA 单药维持。伴发黄疸的 AIH 患者可先以糖皮质激素改善病情,总胆红素水平恢复至较低水平(<50 μmol/L)时再考虑加用 AZA 联合治疗。

泼尼松(龙)单药治疗适用于合并血细胞减少、巯基嘌呤甲基转移酶功能缺陷、并发恶性肿瘤的 AIH 患者。AIH“可能”诊断患者也可以单药泼尼松(龙)进行试验性治疗。活动性 AIH 相关肝硬化失代偿期患者在预防并发症的基础上可谨慎使用小剂量糖皮质激素(一般剂量为 15~20 mg/d)口服,疾病好转后应快速减量至维持量(一般剂量为 5.0~7.5 mg/d)。来自我国的一项真实世界研究<sup>[19]</sup>显示,小剂量糖皮质激素治疗 AIH 肝硬化失代偿期患者能获得较高应答率(62.5%),接受治疗者的生存率更高。此外,治疗第 7 天的应答情况(血清总胆红素水平的变化)可预测预后,有助于判断是否继续糖皮质激素治疗或是需要其他治疗。

布地奈德(budesonide)作为第 2 代糖皮质激素,特点为肝脏首过清除率约 90%,主要部位为肠道和肝脏,所以全身不良反应较少。布地奈德可作为 AIH 的一线治疗方案,适用于需长期应用糖皮质激素维持治疗的 AIH 患者以减少不良反应。但不宜用于肝硬化患者,布地奈德可通过肝硬化患者门静脉侧支循环直接进入体循环而失去首过效应的优势,同时还可能有增加门静脉血栓形成的风险。来自欧洲的多中心临床研究结果表明,布地奈德和巯基嘌呤联合治疗方案

较传统联合治疗方案能更快诱导缓解,而糖皮质激素相关不良反应显著减轻,可作为 AIH 的一线治疗方案<sup>[18,20-22]</sup>。布地奈德在急性重症 AIH 或急性肝功能衰竭中的作用尚不清楚,因此不建议在此类情况下使用(图 1)。

2. 二线治疗:对一线治疗应答欠佳或不耐受糖皮质激素或巯基嘌呤不良反应的 AIH 患者,可选择二线治疗方案,药物包括:吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF)、他克莫司(tacrolimus,FK506)、环孢素 A(cyclosporine A,CsA)、甲氨蝶呤(methotrexate)、6 巯基嘌呤(6-mercaptopurine,6-MP)等<sup>[23-24]</sup>。MMF 是一种与巯基嘌呤类药物分子结构和代谢不同的嘌呤拮抗剂,是在标准治疗效果不佳患者中应用最多的替代免疫抑制剂。对于 AZA 和 6-MP 均不耐受的患者,可使用 MMF 作为二线药物,可从 250 mg 每天 2 次的剂量开始,逐渐增加至 500 mg 每天 2 次口服。此外,胆汁淤积性 AIH 患者如糖皮质激素疗效欠佳也可考虑加用小剂量 MMF 以避免巯基嘌呤诱导胆汁淤积的不良反应。虽然 MMF 的骨髓抑制等不良反应显著低于 AZA,但使用 MMF 初期也需定期(每 2 周 1 次)监测血常规。他克莫司在治疗失败、不完全应答和对 AZA 不耐受患者中具有补救治疗价值。两项关于成人 AIH 二线治疗的 Meta 分析显示,75%~94% 的患者经他克莫司治疗后血清氨基转移酶改善或正常<sup>[25-26]</sup>。最常见的不良反应是神经系统症状(震颤、头痛)、肾脏并发症(高血压、肾功能不全)



注:<sup>a</sup>硫唑嘌呤(AZA):建议有条件时在使用前检测 TPMT 和 NUDT15 基因型和/或活性,启动糖皮质激素 2 周后添加 AZA(50~100 mg/d),并注意监测血常规。失代偿期肝硬化患者不建议使用 AZA;<sup>b</sup>对于经泼尼松(龙)治疗后严重者,布地奈德可作为替代药物。但布地奈德在肝硬化患者中失去首过效应的优势,有增加门静脉血栓形成的风险,此外在急性重症 AIH 或急性肝功能衰竭中治疗作用未知,因此上述情况下不建议使用

图 1 自身免疫性肝炎的药物治疗

和脱发。

3. 三线治疗:对于一、二线治疗无应答的 AIH 患者,应重新评估原诊断的准确性和患者的服药依从性。三线治疗药物包括西罗莫司、英夫利昔单抗和利妥昔单抗等。小样本量病例中报道过抗 TNF $\alpha$  制剂(英夫利昔单抗)在难治患者挽救性治疗中的作用。但也有研究发现抗 TNF $\alpha$  药物可致肝损伤,甚至可引起药物诱导的 AIH 样肝损伤。利妥昔单抗是针对 B 细胞表面受体 CD20 的单克隆抗体,在对 6 例成人 AIH 患者(3 例 AZA 不耐受和 3 例糖皮质激素/AZA 和 MMF 无效的患者)的治疗中,所有患者血清氨基转移酶和 IgG 水平显著改善,67% 的患者获得生化缓解。

4. 肝移植术:AIH 患者进展至急性肝功能衰竭或终末期肝病时,应考虑行肝移植术。重症 AIH 可导致急性或亚急性肝功能衰竭,如短期(1~2 周内)的糖皮质激素治疗效果不明显时,需及时与肝移植中心联系,以免失去紧急肝移植术机会。失代偿期肝硬化患者的移植指征与其他病因导致的肝硬化相似,包括反复食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、顽固性腹水、自发性细菌性腹膜炎和肝肾综合征等并发症经内科处理效果不佳,终末期肝病模型(MELD)评分>15 分或 Child-Pugh 评分>10 分,或符合肝移植标准的肝细胞癌。选择恰当的时间进行肝移植术十分关键,应尽量早做好肝移植术准备。AIH 肝移植术后通常较好,影响肝移植患者生存的主要因素是 AIH 复发和移植排斥。复发性 AIH (recurrent autoimmune hepatitis, rAIH) 的发生率约为 23%,确诊的中位时间为肝移植术后 26 个月<sup>[27]</sup>。HLADR 位点不匹配是复发性 AIH 的主要危险因素。术前较高的血清 IgG 水平、移植肝的中重度炎症与 AIH 复发有关,提示术前未能完全抑制疾病活动是复发的危险因素之一。因此, AIH 患者在肝移植术后的免疫抑制方案应兼顾抗排斥反应和防止 AIH 复发。由于长期应用糖皮质激素预防移植后排斥反应、移植物功能丧失或复发来改善 AIH 成人患者和移植物存活率的证据有限,2019 年 AASLD 建议肝移植术后应考虑逐渐停用糖皮质激素<sup>[28]</sup>。少数(6%~10%)非 AIH 患者在肝移植后出现类似 AIH 的血清学和组织学表现,称为新发 AIH (de novo AIH)<sup>[29]</sup>。建议复查肝活检、血清 IgG 水平和自身抗体来区分免疫介导性疾病和其他导致同种异体移植功能障碍的原因。AIH 复发或移植术后新发 AIH 的肝移植患者建议在钙调蛋白抑制剂的方案上加用泼尼松(龙)和硫唑嘌呤来联合治疗。

### (三) 药物相关不良反应

1. 糖皮质激素的不良反应:长期使用糖皮质激素可出现明显不良反应,其中除了常见的“Cushing 体征”以外,糖皮质激素还可加重骨质疏松导致相关骨病,并与 2 型糖尿病、白内障、高血压病、感染(包括已有的结核发生恶化)、精神疾病的发生有关。应尽量采用联合治疗方案来减少糖皮质激素剂量,并最终过渡至硫唑嘌呤单药维持治疗方案。需长期接受糖皮质激素治疗的 AIH 患者,建议治疗前做基线骨密度检测并每年监测随访。对于有骨质疏松症危险因素的患

者,应在基线时采用双能 X 线骨密度仪(DEXA)对腰椎和髌部进行骨密度评估。此后每年复查 1 次。最常见危险因素为长期使用糖皮质激素、绝经后状态、低创伤骨折史和年龄(女性>65 岁,男性>70 岁)。应在基线时测定患者血清 25-羟维生素 D 水平,此后每年复查 1 次。糖皮质激素治疗期间,应补充钙剂(1 000~1 200 mg/d)和维生素 D(>400~800 IU/d),并根据临床实际情况对维生素 D 不足的患者给予剂量补充。已有的临床经验支持在出现骨质疏松症时,使用双膦酸盐治疗。

2. 硫唑嘌呤最常见的不良反应是骨髓抑制导致的血细胞减少,可能与服用者的红细胞内巯基嘌呤甲基转移酶(thiopurine methyltransferase, TPMT) 遗传多态性和活性低有关。另外, Nudix 水解酶 15 (NUDT15) 基因变异也会导致活性物质 6 硫代鸟嘌呤核苷酸(6-thioguanine nucleotides, 6-TGN) 水平显著升高而引起骨髓抑制<sup>[30]</sup>。在有条件的情况下,治疗前检测 TPMT 和 NUDT15 基因型和活性可有助于预测接受 AZA 或 6-MP 治疗时出现的严重骨髓抑制毒性。此外,加用 AZA 者需严密监测血常规变化,特别是用药后的前 3 个月。如出现血细胞进行性下降,特别是外周血白细胞计数 $<3.5 \times 10^9/L$  或者中性粒细胞绝对值 $<1.5 \times 10^9/L$  时,应紧急停用硫唑嘌呤。AZA 其他不良反应包括肝内胆汁淤积、静脉闭塞性疾病、胰腺炎、恶心和呕吐、皮疹等。少于 10% 的患者在接受 AZA (50 mg/d) 时会出现上述不良反应,一般均可在减量或停用后改善。

### (四) 应答不完全的处理

应答不完全是指患者经标准治疗后,其临床表现、实验室指标(血清 AST 及 ALT、总胆红素、IgG)和肝组织学等改善但未达到缓解标准。治疗失败是指经标准治疗后,患者生化指标或组织学检查仍在恶化。免疫抑制治疗应答不完全或无应答者应首先考虑 AIH 诊断是否有误和患者服药依从性如何。IAIHG 在 AIH 二线与三线治疗立场声明<sup>[31]</sup>中指出,应答不完全是指在免疫抑制治疗的前 6 个月内患者未能实现完全的生化缓解。若临床上对生化应答的解释存在不确定性,则需根据肝组织学表现来评估应答情况。组织学缓解比生化缓解需要更长的时间,因此对应答程度的组织学评估可能需要延迟 1 年。对于一线治疗药物应答不完全的患者,建议检测硫唑嘌呤代谢物 6-TGN 的水平。因为 AZA 本身无内在活性,需要经过体内一系列转化后才能发挥药理作用。对于那些 6-TGN 水平过低(6-TGN 水平 $<220 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$ )而 6-甲基巯基嘌呤(6-methylmercaptopyrimidine, 6-MMP)水平过高的患者,可能是由于患者依从性良好的情况下药物代谢发生改变导致疗效欠佳。在这些患者中,AZA 联合别嘌醇可能有效,因为别嘌醇可阻断 6-MMP 途径。在不完全应答患者中,排除了其他肝病后,应考虑疾病活动度、并发症和药物不良反应,加强标准药物治疗。若加强标准治疗后患者仍未缓解,可考虑三线治疗。建议在开始三线治疗前进行肝活检,以评估三线治疗的必要性,排除其他诊断,并在开始这些试验性治疗前获得疾病活动度(分级)和纤维化(分期)的详细信息。

### (五) 疗程和停药与复发的处理

免疫抑制治疗一般持续 3 年以上, 停药前患者需维持血清 AST、ALT 和 IgG 水平降至正常范围内(即获得生化缓解)2 年以上。停药前进行肝活检复查是首选策略, 组织学缓解(HAI $\leq$ 3 分)可将复发率降低到 28%。肝脏瞬时弹性成像能用于 AIH 患者纤维化进展的随访, 但启动免疫抑制治疗后的最初 6 个月内肝脏硬度值的变化可能由于炎症好转导致<sup>[32-33]</sup>。患者在停止治疗后的最初 12 个月应进行密切监测, 之后至少每年进行一次实验室检查。最近, 我国一项长期规律随访的 705 例 AIH 患者队列显示, 经免疫抑制治疗后 569 例(80.7%)患者达到完全生化缓解。较低的血清 IgG 水平、诊断时肝组织纤维化程度轻以及对免疫抑制治疗的快速反应是生化和组织学缓解的可靠预测指标, 经 3 年免疫抑制治疗并前后肝活检患者(160 例)中, 约 70% 患者达到组织学缓解<sup>[7]</sup>。复发是指经药物诱导缓解和停药(包括不遵医嘱自行停药)后出现疾病活动加剧, 可定义为血清氨基转移酶水平 $>3 \times$  ULN, 伴血清 IgG 水平不同程度的升高。复发的危险因素包括先前需使用联合治疗方案才能获得生化缓解者、并发自身免疫性疾病和年龄较轻者。停药后复发患者, 建议再次予以泼尼松(龙)和硫唑嘌呤联合治疗, 逐渐过渡至维持治疗; 而 AZA 不能耐受者可给予小剂量泼尼松(龙)( $\leq 10$  mg/d)或与 MMF 联合长期维持治疗。多次复发的患者更易出现肝硬化, 预后不佳。

### (六) 疫苗接种

AIH 患者感染新型冠状病毒的风险普遍增加, 且感染新型冠状病毒后病情重症化及死亡的风险也会增加。尽快接种新型冠状病毒疫苗是一项重要的保护措施。如果病情稳定、肝生化指标正常或基本正常, 且无疫苗接种的其他禁忌证, 可接种新型冠状病毒疫苗。非急性活动性 AIH 患者, 包括代偿期肝硬化阶段及病情稳定的失代偿期肝硬化阶段(无急性食管胃静脉曲张破裂出血、肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎及肝肾综合征等严重并发症)者可以接种新型冠状病毒疫苗, 且在接种期间不应该停药。不建议高剂量免疫抑制剂治疗者接种减毒活疫苗, 灭活疫苗和重组疫苗相对而言比较安全。免疫抑制患者对疫苗的应答率较低, 但仍可起到保护作用<sup>[34-35]</sup>。

#### 推荐意见:

5. 血清氨基转移酶和 IgG 水平升高和/或肝组织学炎症活动的 AIH 患者应启动泼尼松(龙)联合硫唑嘌呤治疗方案或泼尼松(龙)单药治疗方案。(A1)

6. 泼尼松(龙)初始剂量为  $0.5 \sim 1.0$  mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>(通常 30~40 mg/d), 并逐渐减量以诱导生化缓解。联合治疗时可在泼尼松(龙)基础上再加用硫唑嘌呤  $1$  mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>(通常 50 mg/d)。建议有条件时在加用硫唑嘌呤前监测 TPMT 和 NUDT15 基因型。(B1)

7. 在脆性糖尿病、高血压病、严重骨质疏松等不能耐受泼尼松龙的非肝硬化患者可考虑使用布地奈德。对硫唑嘌呤不耐受或无应答的 AIH 患者, 建议换用二线免疫抑制剂

如吗替麦考酚酯(常用剂量为 500~1 000 mg/d)或他克莫司等。(B1)

8. AIH 治疗目标是获得并维持生化缓解(血清氨基转移酶和 IgG 水平复常)和肝组织学缓解(Ishak 系统 HAI 评分 $< 4$ 分或 Scheuer 分级系统 G $\leq 1$ ), 以防止疾病进展。推荐维持免疫抑制治疗疗程在 3 年或获得生化缓解后 2 年以上。(B1)

9. 建议在停药前再次进行肝组织学检查, 获得肝组织学缓解者方可考虑停药。对于治疗过程中反跳或停药后复发者, 可采用联合治疗方案进行治疗。(C1)

10. AIH 相关肝硬化早期失代偿期患者(无肝性脑病、顽固性腹水或细菌性腹膜炎等)可谨慎使用小剂量糖皮质激素(起始剂量为 15~20 mg/d)口服, 疾病好转后应快速减量至维持量(一般剂量为 5.0~7.5 mg/d), 须严密监测感染的发生。(B1)

11. 肝硬化失代偿期 AIH 患者如出现肝硬化并发症无法改善或出现慢加急肝功能衰竭时建议进行肝移植术。肝移植术后仍需注意 AIH 复发问题。(B1)

12. 建议所有接受糖皮质激素治疗的 AIH 患者在基线时和每年进行骨密度检测, 并适当补充维生素 D 和钙剂, 骨质疏松严重者可使用双膦酸盐类药物。(B1)

### 五、AIH 特殊类型的处理

#### (一) 急性重症 AIH 和急性肝衰竭

急性重症 AIH 是指起病 30 d 内, 出现黄疸及 INR 延长( $>1.5$ , 且 $<2.0$ ), 无肝性脑病表现且无既往慢性肝病基础的 AIH 患者。目前对急性重症 AIH 的黄疸水平定义尚有争论, 文献报道的总胆红素水平界定在  $45$   $\mu$ mol/L 到升高正常值上限 5 倍<sup>[36-37]</sup>。AIH 相关急性肝衰竭是指在黄疸、出凝血异常(INR $\geq 1.5$ )的基础上, 于起病 26 周内出现肝性脑病且否认既往慢性肝病基础。上述诊断需排除合并肝炎病毒感染、中毒, 或者药物诱导的肝损伤等诱发因素。急性重症 AIH 患者有 29%~39% 为 ANA 阴性或弱滴度阳性, 而 25%~39% 的患者血清 IgG 在正常范围<sup>[38]</sup>。急性重症 AIH 患者可在排除感染或败血症的基础上进行糖皮质激素(甲泼尼龙 40~80 mg/d)治疗, 并同期进行肝移植术前评估, 注意监测和预防感染特别是肺部感染的发生。急性重症 AIH 患者在糖皮质激素治疗 1~2 周内实验室检查无改善或临床症状恶化者, 应考虑停用糖皮质激素治疗, 并进行肝移植术。AIH 相关急性肝功能衰竭患者应直接进行肝移植评估。

#### 推荐意见:

13. 急性重症 AIH 患者尽早使用甲泼尼龙(龙)(40~60 mg/d)试验性治疗, 糖皮质激素治疗 1~2 周内实验室检查无改善或临床症状恶化者, 建议进行肝移植评估。AIH 相关急性肝衰竭患者建议直接进行肝移植评估。(C1)

#### (二) 药物性自身免疫性肝损伤

米诺环素、呋喃妥因、英夫利昔单抗是目前最常报道的引起 AIH 样肝损伤的药物。免疫检查点抑制剂在肿瘤患者中的应用也可引起免疫相关肝损伤, 经糖皮质激素治疗后通常得以缓解, 但这类患者往往缺乏 AIH 实验室及组织学

特征,在诊断上需避免与 AIH 混淆<sup>[39-40]</sup>。药物诱导的 AIH 样肝损伤患者,必须停用可能致病的药物并持续随访。当症状或疾病活动严重或症状和肝生化指标在停药后未能改善甚至恶化时,应启动糖皮质激素治疗。糖皮质激素撤药过程肝生化指标持续好转支持药物诱导肝损伤的诊断。反之,若肝生化指标再次升高则提示 AIH,并且需长期免疫抑制治疗。

#### 推荐意见:

14. 肝组织学检查对鉴别药物性肝损伤和 AIH 具有重要作用。应立即停用可疑药物,病情较重者可短期(3~6个月)使用泼尼松(龙)治疗。若停用糖皮质激素后患者肝生化指标再次升高则支持 AIH 诊断,需进行标准化治疗。(C1)

#### (三)AIH 合并病毒性肝病

目前常规推荐在进行免疫抑制治疗前筛查患者的血清 HBsAg 及抗-HBc 抗体和 HBV DNA<sup>[41]</sup>。HBV DNA 阳性者直接抗病毒治疗,如 HBV DNA 转阴后肝功能仍然异常并伴有血清免疫学异常者可考虑行肝组织学检查,若明确 AIH 诊断可考虑在抗病毒治疗的基础上加用免疫抑制剂。对于 HBV DNA 阴性而 HBsAg 阳性的 AIH 患者在应用免疫抑制剂治疗期间及治疗后半年内,推荐服用恩替卡韦或替诺福韦预防性抗病毒治疗。对于 HBV DNA 阴性、HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性的低风险患者,建议密切监测血清学指标(血清 HBsAg、HBV DNA),必要时启动抗病毒治疗。随着糖皮质激素使用的剂量及维持时间增加,HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性患者发生反向血清学转化(血清 HBsAg、HBV DNA 出现阳性)的风险增加,泼尼松(龙)中等剂量(10~20 mg/d)到高剂量(>20 mg/d)使用超过 4 周将提高反向血清学转化风险 1%~10%<sup>[41]</sup>。推荐每 1~3 个月对 HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性的 AIH 患者进行血清学检测(HBsAg、HBV DNA)。而高剂量糖皮质激素治疗或应用 B 细胞敲除剂、细胞因子拮抗剂、钙调蛋白抑制剂以及其他免疫抑制剂治疗,可能提高反向血清学转化风险,最好避免在 HBsAg 阳性或者 HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性患者中使用,如无法避免上述治疗,则应启动预防性抗病毒治疗。我国学者也报道了一组慢性 HBV 感染合并 AIH 的病例,在抗病毒治疗的基础上进行免疫抑制治疗取得了较好疗效。因此,慢性病毒性肝病(HBV 或 HCV 感染)在病毒成功治疗后肝生化或肝组织学仍有炎症活动需考虑排除 AIH 可能<sup>[42]</sup>。

#### 推荐意见:

15. 在进行免疫抑制治疗前筛查患者的 HBsAg 和抗-HBc 抗体以及血清 HBV DNA,以评估 HBV 再激活风险以及启动抗病毒治疗的必要性。慢性乙型肝炎患者在病毒得到完全抑制后仍存在肝炎活动者需注意排除 AIH 可能。(C1)

#### (四)妊娠期 AIH

AIH 患者妊娠期及产后 12 个月内发生各种妊娠并发症的概率为 38%。建议 AIH 患者在妊娠期或备孕期间坚持治疗,以降低发生复燃及肝脏失代偿发生率。AIH 复燃的风险在产后提高 3 倍左右,妊娠期复燃风险较低可能与胎盘植入物

等因素有关。肝硬化孕妇随着妊娠继续,其血容量增加可能导致食管胃底静脉曲张破裂出血风险加剧。考虑到  $\beta$  受体阻滞剂及特利加素对孕妇的不良反应,建议此类人群在孕前进行预防性静脉曲张套扎术。目前没有关于因使用硫唑嘌呤治疗 AIH 而引起孕妇及胎儿不良事件的报道,早先对硫唑嘌呤致畸的依据来自于使用超过治疗量的动物实验研究。禁止有妊娠意愿的 AIH 患者服用吗替麦考酚酯,因其可能与妊娠早期流产、出生缺陷(主要是耳、心脏、唇腭裂等)有关。

#### 推荐意见:

16. 在 AIH 患者妊娠过程中,可予小剂量泼尼松(龙)(5~10 mg/d)和(或)硫唑嘌呤(25~50 mg/d)维持治疗,而在妊娠期间应避免使用吗替麦考酚酯。分娩后 6 个月内需注意预防 AIH 复燃。(C1)

#### (五)儿童 AIH

儿童 AIH 年发病率为 0.23/10 万~0.4/10 万,高峰年龄在 10 岁左右。儿童自身抗体的滴度比成人低,ANA 和 SMA $\geq$ 1:20,或抗 LKM1 $\geq$ 1:10 即有临床意义。13%~38% 的儿童 AIH 可检测到抗 LKM-1。抗 LC-1 主要发生在患有严重肝病 AIH-2 型患儿中。2018 年 ESPGHAN 提出儿童及青少年自身免疫性肝病诊断评分标准<sup>[43]</sup>,增加了外周抗核中性粒细胞抗体(pANNA)、抗 LC-1 和胆管造影的评分项目和权重,以提高 AIH 诊断的敏感性并排除合并自身免疫性硬化性胆管炎。儿童 AIH 的治疗缓解标准较成人严格:当转氨酶和 IgG 水平正常,AIH 相关抗体阴性或低滴度时,认为病情完全缓解。欧美推荐的泼尼松(龙)起始剂量 2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(我国推荐的起始剂量为 1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,最大用量不超过成人剂量),在 4~8 周随着转氨酶水平的下降而逐渐减量,维持剂量为 2.5~5.0 mg/d。在治疗的前 6~8 周,应每周查肝生化指标,并相应调整药物剂量。大多数 AIH 需要泼尼松(龙)联合硫唑嘌呤治疗。应用糖皮质激素治疗 2 周后或出现严重糖皮质激素不良反应及单药治疗转氨酶水平停止下降时加用 AZA,欧美推荐起始剂量为 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,可逐步加至 2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;我国推荐剂量为 0.5~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,最大用量不超过成人剂量。随着 AZA 剂量调增,泼尼松(龙)的剂量逐渐降到最低甚至完全停药。布地奈德联合 AZA 可以考虑用于症状轻微或者担心激素不良反应而影响用药依从性 AIH 儿童。布地奈德不适宜在肝硬化或急性重度 AIH。环孢素的起始剂量为 4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分 3 次使用,必要时每 2~3 d 增加 1 次,以达到全血浓度(250±50) ng/ml 持续 3 个月。如果在第 1 个月出现临床和生化的缓解,在接下来的 3 个月将环孢素浓度降低至(200±50) ng/ml。长期随访环孢素对儿童 AIH 的生化缓解效果良好<sup>[44]</sup>。儿童 AIH 患者对他克莫司长期耐受良好,在对标准治疗不耐受或失败的患者中大部分有效<sup>[45]</sup>。他克莫司的目标浓度为 2.5~5.0 ng/ml。

#### 推荐意见:

17. 儿童 AIH 患者确诊后即应启动免疫抑制治疗,推荐泼尼松(龙)1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(最大剂量不超过 40 mg/d)和硫

咪唑啉 0.5~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(最大剂量不超过 50 mg/d)联合治疗方案或泼尼松(龙)单药治疗方案。(C1)

#### 六、预后

AIH 患者获得生化缓解后预后较好,生存期接近同龄普通人群。预后不佳的危险因素主要包括诊断时已有肝硬化和治疗后未能获得生化缓解。我国研究显示,合并其他系统自身免疫性疾病、肝内胆管损伤和诊断时 MELD 分数较高者与治疗应答和预后不佳有关<sup>[46]</sup>。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生在 1%~9% 的 AIH 相关肝硬化患者,年发病率为 1.1%~1.9%。HCC 危险因素是肝硬化≥10 年、门静脉高压、持续性炎症、反复复发和免疫抑制治疗≥3 年。一项系统评价及荟萃分析显示, AIH 患者中 HCC 合并发生率为 3.06/1 000 人年,而 AIH 相关肝硬化患者中 HCC 的合并发生率为 10.07/1 000 人年<sup>[47]</sup>。因此,临床医师在 AIH 肝硬化患者中需要密切监测 HCC 的发生。

#### 推荐意见:

18. AIH 相关肝硬化患者应每 6 个月进行一次肝脏超声检查和血清甲胎蛋白水平测定,必要时行上腹部增强磁共振或增强 CT 检查。(C1)

**执笔人:**马雄;王绮夏;肖潇;苗琪;连敏;唐茹琦;尤红;陆伦根;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(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心);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病内科);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病科);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(重庆医科大学附属第二医院感染病科);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);杨诏旭(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);黄缘(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);张缙云(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] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J].中华肝病杂志,2016,24(1):23-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.10073418.2016.01.006.
- [2] de Boer YS, Gerussi A, van den Brand FF, et al. Association between black race and presentation and liver-related outcomes of patients with autoimmune hepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(8): 1616-1624, e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.028.
- [3] Wang QX, Yan L, Ma X. Autoimmune hepatitis in the Asia-Pacific area[J]. J Clin Transl Hepatol, 2018, 6(1): 48-56. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00032.
- [4] Lamba M, Ngu JH, Stedman C. Trends in incidence of

- autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(3):573-579. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.061.
- [5] Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, et al. Increase trend in the prevalence and maletofemale ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(8): 881-889. DOI: 10.1111/hepr.13342.
- [6] Tanaka A. Autoimmune hepatitis: 2019 Update[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(4):430-438. DOI: 10.5009/gnl19261.
- [7] Li Y, Yan L, Wang R, et al. Serum immunoglobulin G levels predict biochemical and histological remission of autoimmune hepatitis type 1: a singlecenter experience and literature review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021. DOI: 10.1007/s1201602108833w.
- [8] Wang QX, Jiang WJ, Miao Q, et al. Clinical and histological features of autoantibodynegative autoimmune hepatitis in Chinese patients: A single center experience[J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(4):175-180. DOI: 10.1111/17512980.12022.
- [9] Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, et al. Longterm prognostic significance of persisting histological activity despite biochemical remission in autoimmune hepatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(7): 993-999. DOI: 10.1038/ajg.2015.139.
- [10] Gurung A, Assis DN, McCarty TR, et al. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal[J]. *Hum Pathol*, 2018, 82: 51-60. DOI: 10.1016/j.humphath.2018.07.014.
- [11] Miao Q, Bian Z, Tang R, et al. Emperipolesis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2015, 48(23):226-235. DOI: 10.1007/s1201601484320.
- [12] Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria[J]. *Hepatology*, 2011, 53(2): 517-526. DOI: 10.1002/hep.24080.
- [13] Takahashi A, ArinagaHino T, Ohira H, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(5): 631-640. DOI: 10.1007/s0053501612670.
- [14] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 1999, 31(5): 929-938. DOI: 10.1016/s01688278(99)802979.
- [15] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2008, 48(1):169-176. DOI: 10.1002/hep.22322.
- [16] Qiu D, Wang Q, Wang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(2): 340-347. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.032.
- [17] Galaski J, Weiler-Normann C, Schakat M, et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: evaluation of the methodology for immunoserological testing[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(2):312-320. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.032.
- [18] Chen RL, Wang QX, Ma X. Precision medicine for autoimmune hepatitis[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(7): 331-337. DOI: 10.1111/17512980.12786.
- [19] Wang Z, Sheng L, Yang Y, et al. The management of autoimmune hepatitis patients with decompensated cirrhosis: Realworld experience and a comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(3): 424-435. DOI: 10.1007/s1201601685832.
- [20] Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, et al. Efficacy and limitations of budesonide as a secondline treatment for patients with autoimmune hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(2): 260-267. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.040.
- [21] Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(4): 1198-1206. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.046.
- [22] Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(5): 1347-1353. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.042.
- [23] Efe C, Hagström H, Ytting H, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil and tacrolimus as secondline therapy for patients with autoimmune hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(12):1950-1956. e1. DOI:1016/j.cgh.2017.06.001.
- [24] Liberal R, de Boer YS, Andrade RJ, et al. Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(5): 723-732. DOI: 10.1111/apt.13907.
- [25] De LemosBonotto M, ValleTovo C, Costabeber AM, et al. A systematic review and metaanalysis of secondline immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(2): 212-216. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001019.
- [26] Hanounch M, Ritchie MM, Ascha M, et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(1): 76-80. DOI: 10.1080/00365521.2018.1551498.
- [27] MontanoLoza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, et al. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(4): 485-500. DOI: 10.1111/apt.13894.
- [28] Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the american Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2):671-722. DOI: 10.1002/hep.31065.
- [29] Kerker N, Yanni G. 'De novo' and'recurrent' autoimmune hepatitis after liver transplantation: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2016, 66:17-24. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.08.017.
- [30] Moriyama T, Nishii R, PerezAndreu V, et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(4): 367-373. DOI: 10.1038/ng.3508.
- [31] Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, et al. Secondline and thirdline therapy for autoimmune hepatitis: a position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6): 1496-1506. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.023.
- [32] Xu Q, Sheng L, Bao H, et al. Evaluation of ransient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(3): 639-644. DOI: 10.1111/jgh.13508.
- [33] Hartl J, Ehlken H, Sebode M, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 754-763. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.020.
- [34] Fix OK, Blumberg EA, Chang KM, et al. American Association for the Study of Liver Diseases Expert Panel

- consensus statement: vaccines to prevent coronavirus disease 2019 infection in patients with liver disease[J]. *Hepatology*, 2021, 74(2): 1049-1064. DOI: 10.1002/hep.31751.
- [35] Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, et al. EASL position paper on the use of COVID19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(4): 944-951. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.032.
- [36] Biewenga M, Inderson A, Tushuizen ME, et al. Early predictors of shortterm prognosis in acute and acute severe autoimmune hepatitis[J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(12): 1573-1581. DOI: 10.1002/lt.25906.
- [37] Zachou K, Arvaniti P, Azariadis K, et al. Prompt initiation of highdose i. v. corticosteroids seems to prevent progression to liver failure in patients with original acute severe autoimmune hepatitis[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(1): 96-104. DOI: 10.1111/hepr.13252.
- [38] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (ASAIH): the role of corticosteroids in modifying outcome[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4):876-882. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.021.
- [39] Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(9): 180. DOI: 10.1038/s4142401800499.
- [40] Czaja AJ. Immune inhibitory proteins and their pathogenic and therapeutic implications in autoimmunity and autoimmune hepatitis[J]. *Autoimmunity*, 2019, 52(4): 144-160. DOI: 10.1080/08916934.2019.1641200.
- [41] Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: Current concepts, management strategies, and future directions[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1297-1309. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.009.
- [42] 林小钦, 盛黎, 肖潇, 等. 慢性乙型肝炎合并自身免疫性肝炎的临床诊治分析[J]. *中华肝病杂志*, 2020, 28(4): 351-356. DOI: 10.3760/cma.j.cn5011132019012000020.
- [43] MieliVergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(2): 345-360. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001801.
- [44] Nastasio S, Sciveres M, Matarazzo L, et al. Longterm followup of children and young adults with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(5):712-718. DOI: 10.1016/j.dld.2018.10.018.
- [45] Efe C, Taii HA, Ytting H, et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as secondline therapies for pediatric patients with autoimmune hepatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(5): 1348-1354. DOI: 10.1007/s106200185011x.
- [46] Wang Q, Qiu D, Ma X. Early normalisation of aminotransferase predicts complete biochemical remission in autoimmune hepatitis patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(1): 107-109. DOI: 10.1111/j.13652036.2011.04690.x.
- [47] Tansel A, Katz LH, ElSerag HB, et al. Incidence and determinants of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: a systematic review and Metaanalysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(8): 1207-1217. e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.02.006.

·读者·作者·编者·

## 关于中华医学会系列杂志指南共识类文章撰写与发表的推荐规范

制定和推广临床指南是当前规范医疗卫生服务的重要举措,为保证临床指南制定的科学、公正和权威,以及使临床指南适应于我国国情,从而更好地发挥指导作用,中华医学会杂志社对指南共识类文章的撰写与发表推荐规范如下。

### 一、指南共识类文章的撰写

指南共识类文章指具有学术权威性的指导类文章,包括指南、标准、共识、专家建议、草案等。

拟在中华医学会系列杂志发表的指南共识类文章,需具备以下条件:(1)有明确的应用范围和目的;(2)制定方为该学科学术代表群体,权益相关各方均有合理参与;(3)有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定过程严谨规范,文字表述明确,选题有代表性;(4)内容经过充分的专家论证与临床检验,应用性强;(5)制定者与出版者具有独立性,必要时明确告知读者利益冲突情况;(6)制定者提供内容和文字经过审核的终稿。

### 二、指南共识类文章的发表

1. 指南共识类文章宜在符合其报道范围和读者定位的相关学术期刊上发表。
2. 不同期刊可共同决定同时或联合发表某篇指南,版式可有所不同,但内容必须一致。
3. 指南类文章的二次发表应遵循《关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范》。

中华医学会杂志社

2015年3月

