

· 指南与规范 ·

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

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订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

Abstract: 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

1 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)、γ-谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)升高,免疫学特点是抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMA)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)。

2 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^[1]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。我国尚缺乏基于人群的PBC流行

收稿日期:2021-12-25;修回日期:2021-12-25

通信作者:尤红,首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心,you-hongliver@ccmu.edu.cn;贾继东,首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心,jia-jd@ccmu.edu.cn

[本文首次发表于中华内科杂志,2021,60(12):1024-1037. DOI:10.3760/cma.j.cn 112138-20211112-00794]

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级)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱(2级)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

病学数据。最近一项荟萃分析^[2]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。

3 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^[3]。(1)临床前期:AMA阳性,但生物化学指标无明显异常;(2)无症状期:有生物化学指标异常,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生物化学应答较好的早期PBC患者,其生存期与年龄、性别相匹配的健康人群相似^[4];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^[5]。

4 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。

5 实验室、影像学及病理检查

5.1 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。

5.2 免疫学检查

5.2.1 抗线粒体抗体(AMA) 血清 AMA 是诊断 PBC 的特异性标志物,尤其是 AMA-M₂ 亚型,诊断本病的敏感度和特异度高达 90%~95%^[6]。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^[7]。

5.2.2 抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA) 大约 50% 的 PBC 患者 ANA 阳性,在 AMA 阴性时是诊断 PBC 的另一重要标志物^[6]。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^[8]表明,对于 AMA 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%)。在一项大型研究^[9]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%。

5.3 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 AMA 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^[10]。

5.4 病理特征和组织学分期 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^[11]。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)。

6 诊断与鉴别诊断

6.1 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膽管梗阻;(2)AMA/AMA-M₂ 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。

6.2 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膽管梗阻,一般经超声、CT、MRI 等影像检查即可发现。

表 2 PBC 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肉芽肿,即特征性的旺炽性胆管病变(florid 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

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病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 AMA 和/或 AMA-M₂; 对于 AMA 或 AMA-M₂ 阴性的患者,可进一步检查抗 gp210 抗体和抗 sp100 抗体。(A1)

推荐意见 2: 对于有典型胆汁淤积生化指标异常、PBC 特异性自身抗体(AMA、AMA-M₂、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)

推荐意见 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 ≥ 5 × 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)

推荐意见 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膽管梗阻;(2)血清 AMA/AMA-M₂ 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)

7 PBC 的治疗

7.1 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 · kg⁻¹ · d⁻¹)可以改善 PBC 患者生化指标、延缓疾病进程,并延长无肝移植生存期^[5,12]。有研究^[13]发现 UDCA 剂量过小时(≤10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹),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。过高剂量 UDCA(28~32 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)并未增加对标准剂量应答不佳 PBC 患者的临床获益^[14]。此外,在 PSC 患者中的研究^[15]显示,大剂量 UDCA(28~30 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)反而会增加患者发生严重不良反应的风险。因此,国内外指南

均推荐 UDCA $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 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。

表 3 PBC 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 $< 2 \times \text{ULN}$
巴黎 I 标准	12 个月	ALP $< 3 \times \text{ULN}$, AST $< 2 \times \text{ULN}$ 和胆红素 $< 1 \text{ mg/dL}$
巴黎 II 标准	12 个月	ALP $< 1.5 \times \text{ULN}$, AST $< 1.5 \times \text{ULN}$ 和胆红素 $< 1 \text{ mg/dL}$
多伦多标准	24 个月	ALP $< 1.67 \times \text{ULN}$
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

7.2 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)^[16]。其中, 巴黎 I^[17] 和巴黎 II^[18] 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 $\text{ALP} \geq 1.67 \times \text{ULN}$ 作为生化应答不佳的重要标准^[19~20]。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^[21] 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。

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。

7.2.1 奥贝胆酸(OCA) OCA 是目前唯一被欧美国家批准治疗的 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^[22]。

OCA 可以改善对 UDCA 生化应答欠佳的 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 生化应答欠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^[19]。Ⅲ期后续开放研究^[23] 以及另一项随机、双盲Ⅲ期临床试验^[24] 也证实 OCA 可以显著降低对 UDCA 不耐受或应答欠佳 PBC 患者的 ALP、总胆红素、直接胆红素, 以及 GLOBE 和 UK - PBC 评分。Ⅲ期临床试验的后续亚组分析^[25] 显示, OCA 治疗 3 年后, 17 例 PBC 患者的肝纤维化分期、细胆管反应、胆管缺失等病理改变获得改善或保持稳定。

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

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^[27], 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^[28]。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。

7.2.2 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^[29] 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。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^[30] 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。苯扎贝特还可改善 PBC 患者瘙痒症状^[31]。此外, 日本的一项大型回顾性队列研究^[32] 发现, 苯扎贝特可显著降低对 UDCA 生化应答欠佳 PBC 患者($\text{ALP} \geq 1.67 \times \text{ULN}$)的全因和肝脏相关病死率或肝移植需求。

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^[33]。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^[34], 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^[35]。

7.2.3 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($6 \sim 9 \text{ mg/d}$)联合 UDCA($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)能更好地改善 PBC 患者的生化指标和组织学进展^[36~37]。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($12 \sim 16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)可以改善患者的生化指标, 但组织学改善并不明显^[38]。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^[39]。

7.3 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^[40~41]。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%^[42]。肝移植术后 AMA 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/或坏死性胆管病变)和肝脏生物化学异常^[43]。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^[42]。有研究^[44]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;但另一项研究^[45]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。肝移植术后 PBC 复发可降低移植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^[46]。

推荐意见 5:PBC 患者应长期口服 UDCA($13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗,分次或一次服用。治疗过程中需动态监测体质量变化,并及时调整 UDCA 剂量。(A1)

推荐意见 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 $\leqslant 1.5 \times \text{ULN}$,总胆红素正常。对中晚期患者(病理学分期 III~IV 期)可使用巴黎 I 标准:UDCA 治疗 1 年后,ALP $\leqslant 3 \times \text{ULN}$,AST $\leqslant 2 \times \text{ULN}$,胆红素 $\leqslant 1 \text{ mg/dL}$ 。(B2)

推荐意见 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)

推荐意见 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)

推荐意见 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)

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

推荐意见 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)

7.4 针对症状和并发症的治疗

7.4.1 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^[47]发现 UDCA、OCA、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。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^[48]。

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)

7.4.2 瘙痒 大约 70% PBC 患者出现瘙痒,并对生活质量产生显著影响^[49]。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^[31]提示苯扎贝特可能有助于缓解 PBC 患者的瘙痒。

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^[50];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^[51]表明利福平能有效缓解胆汁淤积引起的瘙痒。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,并与其它药物有相互作用^[52]。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^[53],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 κ 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^[53]。

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^[52]。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^[54~55]。

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)

推荐意见 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)

7.4.3 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^[56]。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^[57]。

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)

推荐意见 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)

7.4.4 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^[58~59]。双膦酸盐、维生素 D 和钙剂可用于 PBC 患者骨质疏松的治疗^[59]。

双膦酸盐在 PBC 患者中的疗效仍有争议^[60]。一项荟萃分析^[61]显示第一代双膦酸盐并未降低 PBC 患者骨折风险。但是,最近的一项随机对照研究^[62]显示,第 3 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。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^[59,63]。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^[64]。对于 50 岁以上人群，建议在饮食中摄入足够的钙(800~1000 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 800~1200 IU/d^[65~66]。一项为期 3 年的研究^[67]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。

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)

推荐意见 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 800~1200 mg、维生素 D 800~1000 IU，以防治骨质疏松。(C2)

推荐意见 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)

8 特殊情况

8.1 AMA 阴性 PBC 国际文献报道 PBC 患者中 5%~10% 为 AMA 阴性^[6,68]，我国报道约为 15%^[69]。多数研究^[69~70]认为，AMA 阴性 PBC 和 AMA 阳性 PBC 具有相似的临床表现、病理特点、自然史及预后。但有报道认为 AMA 阴性 PBC 有如下特点：瘙痒以及社交/情绪相关量表评分更差^[71]，更容易合并肝外自身免疫性疾病^[72]；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^[70~73]；组织学上可能有汇管区周围胆管损伤更重^[74]。此外，近期有研究^[71]发现 AMA 阴性 PBC 患者无肝脏相关事件的生存率更低。因此，为避免延误治疗，建议对 AMA 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。

8.2 临床前 PBC 及单纯 AMA 阳性 从逻辑上来说，临床前 PBC 是指 AMA 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^[75]发现，在 AMA 阳性且 ALP 正常的人群中，PBC 的 5 年发病率为 16%。近期奥地利的一个单中心研究^[76]报道，122 例仅 AMA 阳性者经过平均 5.8 年的随访，仅 10.2% 进展为 PBC。早期的一项研究也发现，对 26 例 AMA 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^[77]。

近期国内一项单中心研究发现，高达 80% AMA 阳性且 ALP 正常者，经病理证实为 PBC^[78]，这一结果与瑞士一项多中心研究相似^[79]。这两项研究^[78~79]均提示，AMA 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。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 AMA 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 AMA 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 AMA 或 AMA-M₂ 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)

8.3 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 1 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^[80]认为，PBC-AIH 重叠综合征可能是 PBC 患者具有 AIH 的遗传易感性。近期研究^[81]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。

8.3.1 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”^[82]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 ≥ 2 × ULN 或者血清 GGT ≥ 5 × ULN；(2) 血清 AMA/AMA-M₂ 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 ≥ 5 × ULN；(2) 血清 IgG ≥ 2 × 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 ≥ 2 × 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 ≥ 2 × ULN^[83]，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^[84]发现，在 PBC 患者中使用 IgG ≥ 1.3 × ULN 的界值筛选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 ≥ 2 × ULN)的敏感度仅为 10%。因此，我们建议在我国患者中将 IgG 的诊断界值下调为 1.3 × 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^[85~86]，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^[87~88]。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 AMA 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。

8.3.2 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^[89]。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^[90~91]。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^[92]，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 $\geqslant 5 \times \text{ULN}$;(3)IgG $\geqslant 1.3 \times \text{ULN}$ 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)

推荐意见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)

推荐意见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)

8.4 PBC-PSC重叠综合征 同1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PBC3个月至18年后陆续被诊断合并有PSC^[93]。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^[93]。

8.5 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^[94-97]。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2000 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)^[98]。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^[99]显示UDCA治疗不增加ICP患者的死胎率。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^[96]显示,16例PBC患者在孕早期继续服用UDCA无胎儿相关副作用。早期的几项研究^[94-95,97]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。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1例接受UDCA(750 mg/d)治疗者的母乳中并未检测到UDCA^[100]。最近的一项病例报道^[101]也显示,UDCA剂量增加(高达1500 mg/d时)对母乳胆汁酸含量并无影响,而且儿童发育正常。此外,有研究^[102]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。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)

8.6 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^[69,103]均报道,女性与男性的比例为6.2~6.9:1。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^[104],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)

8.7 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^[105]。即使规律足量服用UDCA也并不能改善胆管缺失程度^[106]。鉴于胆管缺失与持续性胆汁淤积、难治性黄疸有关^[107],胆管缺失程度已被列为评估PBC患者疾病分期的标志之一^[108]。

9 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%^[2,69]。已出现肝硬化的预后较差,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%^[69]。

近年文献报道了基于多中心、大样本量的GLOBE^[109]和UK-PBC^[110]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^[111-112]。GLOBE(www.global-pbc.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)

10 筛查及随访

10.1 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AMA阳性率高达13.1%,其中姐妹的阳性率高达20.7%^[113],母子、兄弟、姐弟、兄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AMA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。

10.2 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HCC。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。

11 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)

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)、温志立(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感染科)、杨晋辉(昆明医科大学附属二院消化内科)、张燎云(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)参加本指南制定的讨论,并提出了富有建设性的意见和建议。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。



参考文献见二维码

引证本文: Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021) [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(1): 35–41.

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]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 35–41.

(本文编辑:王亚南)