

EASL 临床实践指南：胆汁淤积性肝病的诊疗方法

欧洲肝病研究学会†

关键词：原发性胆汁性肝硬化；原发性硬化性胆管炎；重叠综合症；免疫球蛋白 G4 相关性胆管炎；药源性胆汁淤积性肝病；遗传性胆汁淤积性肝病；妊娠期胆汁淤积性肝病；妊娠期肝内胆汁淤积；疲乏；瘙痒症

简介

欧洲肝病研究学会有关胆汁淤积性肝病的临床实践指南（CPG）归纳了胆汁淤积性肝病患者的诊断、治疗和预防方法，包括非创伤性和侵入性操作应用。本指南描述了一系列被普遍认可的用于胆汁淤积性肝病的诊断、治疗和特殊预防措施，其有助于临床医师、其它卫生保健人员、患者和关注此疾病相关人员作出临床决策。最近几十年，由于对胆汁淤积性肝病的病理生理机制深入了解及其诊断、治疗、预防措施和相应技术的快速发展，使临床治疗取得了很大进展。但有关胆汁淤积性肝病治疗方面存在诸多问题尚待解决。欧洲肝病研究学会（EASL）关于胆汁淤积性肝病诊疗的临床实践指南旨在对下列问题提供当前的建议。

- 胆汁淤积性肝病的诊断和治疗
- 原发性胆汁性肝硬化（PBC）的诊断和治疗。
- PBC-自身免疫性肝炎（AIH）重叠综合症的诊断和治疗。
- 原发性硬化性胆管炎（PSC）诊断和治疗。
- PSC-AIH 重叠综合症的诊断和治疗。
- 免疫球蛋白 G4 相关性胆管炎（IAC）的诊断和治疗。

EASL Office, 7 rue des Batois, 1205 Geneva, Switzerland.

Tel.: +41 22 8070360;

Fax: +41 22 3280724.

E-mail address: easloffice@easloffice.eu

缩略词：AIH, 自身免疫性肝炎；AIP, 自身免疫性胰腺炎；AMA, 抗线粒体抗体；ALP, 碱性磷酸酶；ASMA, 抗平滑肌抗体；CCA, 胆管癌；CF, 胆管纤维化；CFALD, 囊性纤维化相关性肝病；CPG, 临床实践指南；CT, 计算机断层扫描；DILI, 药源性肝病；EASL, 欧洲肝病研究学会；ERCP, 内镜逆行胰胆管造影；EUS, 内镜超声；FDG-PET, 18F 氟脱氧葡萄糖断层正电子发射；FXR, 胆汁酸受体；γGT, γ-谷氨酰转肽酶；HCC, 肝癌；IAC, 免疫球蛋白 G4 相关性胆管炎；IAIHG, 国际自身免疫性肝炎协作组；IBD, 炎症性肠病；IgG, G 型免疫球蛋白；IgG4, 免疫球蛋白 G4 亚类；MRCP, 胰胆管核磁共振成像；NASH, 非酒精性脂肪性肝炎；PBC, 原发性胆汁性肝硬化；PDC-E2, 丙酮酸脱氢酶复合物 E2 亚单位（PDC-E2）；PSC, 原发性硬化性胆管炎；PIIINP, III 型前胶原肽；UC, 溃疡性结肠炎；ULN, 正常值上限；US, 超声。

- 药源性胆汁淤积性肝病的诊断和治疗。
- 胆汁淤积性肝病的诊断和治疗。
- 妊娠期胆汁淤积性肝病的诊断和治疗。
- 胆汁淤积性肝病肝外表现的治疗。

表 1a 证据类型

等级	证据
I	随机对照试验
II-1	非随机对照试验
II-2	群组或病例对照分析研究
II-3	多重时间序列大型对照试验
III	相关政府部门的意见，描述性流行病学

2008 年 5 月，EASL 理事会推选了一个专家组，于 2008 年 6 月至 11 月编写并讨论 形成了本指南，指南的证据来自 PubMed 和 Cochrane 数据库 2008 年 10 月 1 日前的检索文献。证据及建议尽可能按级别划分加以引用（见表 1a, 1b）。指南中证据和建议的级别是根据推荐评估发展和评价进行分级（GRADE 系统）[1]。因此，建议的强度反映了基础证据的质量，被分为三个水平：高（A）、中（B）、低（C）质量证据[2]。GRADE 系统推荐两个级别：强（1）、弱（2）（见表 1b）。CPG 认为证据质量越高，则推荐理由可能越充分；而变量值和参数变异越大，或不确定性越大，则推荐理由可能较弱。凡无明确证据存在时，指南则以文献和专家委员会达成的共识为依据。

参与人员：临床实践指南专家组：Ulrich Beuers, Kirsten M. Boberg, Roger W. Chapman, Olivier Chazouille`res, Pietro Invernizzi, David E.J. Jones, Frank Lammert, Albert Pare`s, Michael Trauner; Reviewers: Antonio Benedetti, Peter L.M. Jansen, Hanns-Ulrich Marschall, James Neuberger, Gustav Paumgartner, Raoul Poupon, Jesu´s Priet

Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

表 1b 证据分级 (引自 GARDE 系统)

证据	注释	
高质量	未来研究不可能改变我们评估效果的信心	A
中等质量	未来研究可能对我们评估效果的信心有重大影响, 并可能改变现有评估结果	B
低质量	未来研究对评估效果的信心很可能有重大影响, 并有可能改变现有评估结果, 评估效果的任何改变都不能确定	C
推荐强度		
强	影响推荐强度因素包括证据质量、患者转归和费用	1
弱	参数和变量值的变异性或不确定性较大。推荐的无确定性、成本较高或资源消耗大	2

2.胆汁淤积的诊断方法

胆汁淤积是指胆汁生成障碍和/或胆汁流动障碍, 临床可表现为疲乏, 皮肤瘙痒, 最典型表现为黄疸。患者早期常无症状, 其生化指标包括血清碱性磷酸酶 (ALP) 和 γ - 谷氨酰转肽酶 (γ GT) 升高, 随着病情进展, 出现结合性高胆红素血症。胆汁淤积可分为肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤积。肝内胆汁淤积可因肝细胞功能缺陷或肝内胆管末端的毛细胆管阻塞性病变所致。胆汁淤积也可与其它疾病有关, 如淋巴瘤[2]。通常持续时间 >6 个月称为慢性胆汁淤积。绝大多数慢性胆汁淤积是单纯的肝内胆汁淤积, 而硬化性胆管炎可影响肝内大小胆管和/或肝外胆管。无症状患者通常在常规实验室检查或因其它疾病随访时发现血清 ALP 和/或 GT 水平升高。单纯血清 γ GT 升高对胆汁淤积诊断的特异性较低, 因为饮酒或药物摄入也能诱导此酶升高。单纯血清 ALP 升高见于胆汁淤积性肝病, 包括某些罕见疾病 (如进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC) 1 型和 2 型, 胆汁酸合成障碍), 但亦可见于骨骼快速发育 (如儿童)、骨骼疾病 (如佩吉特氏病) 或妊娠所引起。专家组对血清 ALP 和 γ GT 的诊断阈值作出探讨: 建议 ALP 水平高于 1.5 倍正常值上限 (ULN) 和 γ GT 大于 3 倍 ULN 时, 应加以考虑, 但胆汁淤积性疾病需与很多疾病进行鉴别诊断 (见表 2)。但是, 首先要区别肝内还是肝外胆汁淤积。

诊断过程中仔细询问病史和体格检查至关重要, 可提供有价值的资料, 很多情况下有经验临床医生可凭病史和体查判断胆汁淤积的性质[3]。如下信息必须询问和记录: 现有肝外疾病, 完整的职业史及药物使用史, 临床表现出现前 6 周内使用过或间断使用任何与疾病可能有关的药物, 包括草药、维生素类及其它药物。发热病史, 尤其伴有寒颤或右上腹痛, 提示阻塞性胆管疾病 (特别是胆管结石) 引起的胆管炎, 但也可见于酒精性疾病, 而病毒性肝

炎罕见。有胆道外科手术史也增加了胆道梗阻的可能性。有胆汁淤积性肝炎家族史者提示存在遗传性疾病的可能性。一些胆汁淤积性疾病仅见于某些情况下 (如妊娠、儿童、肝移植术、艾滋病毒感染), 并可能需要进行特殊检查。

腹部超声检查通常是区分肝内和肝外胆管扩张和包块性病变的第一步, 因其敏感性和特异性较高, 且无创伤、便捷和相对廉价。其缺点是结果的准确性依赖于操作者能力, 某些胆道疾病如硬化性胆管炎可能会漏诊, 而且胆总管下段和胰腺通常显示不清。腹部 CT 对读片者依赖性较少, 但有辐射暴露, 在显示胆道系统方面可能不如超声检查。

如存在胆道异常, 根据可能的病因作进一步检查。仅从诊断角度看, 在探查胆道系统方面, 选择胰胆管核磁共振成像 (MRCP) 是一个安全方法。在具备丰富经验和先进技术的检查中心, MRCP 能准确地探查出胆道梗阻, 其精确度接近内镜逆行胰胆管造影 (ERCP)。内镜超声 (EUS) 在检测胆总管结石和病变引起的肝外阻塞与 MRCP 精确度相似, 在内镜中心可先于 MRCP 检查。

肝外胆管阻塞可由结石、肿瘤、囊肿或狭窄所致。内镜逆行胰胆管造影 (ERCP) 是胆管可视化和肝外胆管阻塞治疗的金标准, 但即使有经验操作者仍有较高的并发症 (胰腺炎 3%~5%; 当同时行括约肌切开时, 发生出血 2%、胆管炎 1%、操作相关死亡率 0.4%[4])。因此, 当考虑肝外阻塞且尚不能确定是否需要内镜干预时, 应先行 MRCP 或 EUS, 避免不必要的 ERCP 操作[3]。

表 2a 成人肝内胆汁淤积的病因

肝细胞性胆汁淤积
败血症、内毒素诱导的胆汁淤积
病毒性肝炎的各种胆汁淤积性病变
酒精性或非酒精性脂肪性肝炎
药物或肠外营养所致的胆汁淤积
遗传性疾病：如 BRIC、PFIC、ABCB4 缺乏，妊娠期肝内胆汁淤积（ICP）、红细胞生成卟啉症
恶性浸润性疾病：如血友病、转移性癌肿
良性浸润性疾病：如淀粉样变、结节性肝炎和其它肉芽肿病、贮积性病
副瘤综合征：如霍奇金病、肾癌
管壁发育障碍：如先天性肝纤维化
结节再生性增生
血管性疾病：如布加综合征（Budd-Chiaris syndrome）、静脉闭塞症、充血性肝病
肝硬化（各种病因）
胆管细胞性胆汁淤积
原发性胆汁性肝硬化（AMA+/AMA-）
原发性硬化性胆管炎
PSC-AIH 重叠综合征
IgG4 相关性胆管炎
特发性成人肝内胆管缺失症
管壁发育障碍：胆汁性错构瘤、卡罗利综合征（Caroli syndrome）
囊性纤维化
药物性胆管炎
移植物抗宿主病
继发性硬化性胆管炎：如各种胆结石、缺血性胆管病（遗传性缺血性毛细血管扩张症、结节性多动脉炎和其它形式脉管炎）、与 AIDS 和其它类型免疫抑制相关的感染性胆管炎

如影像检查未显示机械性阻塞，则可合理地诊断为肝内胆汁淤积。但是，若患者病史提示有肝外原因（比如早期胰腺或壶腹部癌肿），临床判断需谨慎，应重复作超声或其它影像学检查^[3]。

当肝外梗阻被明确排除后，肝内胆汁淤积的进一步检查流程（见表 2）取决于临床状况。

对于成人慢性肝内胆汁淤积患者，下一步检查就是血清抗线粒体抗体（AMA）检测，在 AMA 高滴度（ $\geq 1:40$ ）及血清胆汁淤积酶谱升高而缺乏其它原因解释的情况下可诊断 PBC^[6]。PBC 是胆小管疾病的主要病因^[5]。某些患者选择肝活检仍可能是合适的。大多数慢性肝内胆汁淤积患者病因不明，如 AMA 及 PBC 特异性抗核抗体（ANA）阴性，

表 2b 婴幼儿及儿童肝内胆汁淤积的病因

代谢性疾病
—累及胆管： $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶贮积病、囊性纤维化
—累及胆管：半乳糖血症、酪氨酸血症、脂肪酸氧化缺陷、脂质及糖原贮积病、过氧化物酶障碍
—胆道功能特异性缺陷：胆汁酸生物合成和结合障碍、小管分泌障碍（PFIC）
胆管缺乏
—综合征：阿拉惹（Alagille）综合征（Jagged1 缺乏）
—非综合征
管壁发育障碍
感染：细菌、病毒
毒性：胃肠外营养、药物
特发性新生儿肝炎
肝硬化（各种病因）

可（在专业中心）进行进一步 MRCP 检查。

至此，若诊断仍不明应进行肝活检。组织学评价时应特别注意胆道情况，小胆管病变者由于存在取样标本高度变异，肝活检组织至少应包含 10 个汇管区。活检结果可分为下列几类：（1）累及胆道疾病（典型胆管损伤，见表 3），主要病因有 AMA 阴性的 PBC，单纯小胆管 PSC、ABCB4 缺乏、结节病、特发性肝内胆管缺乏症或长期药物性胆汁淤积；（2）不累及胆道疾病，主要病因为各种贮积性或浸润性肝病、肝脏肉芽肿（不伴胆管炎）、结节性再生性增生、紫癜、窦状隙扩张和肝硬化；（3）仅有轻微肝组织异常的肝细胞性胆汁淤积见于良性复发性肝内胆汁淤积（BRIC）、雌激素或同化激素治疗、败血症、全肠外营养或副瘤表现。

评估成人胆汁淤积患者的一般流程见图 1

建议

1. 详细病史和体格检查是必需的（III/C1）
2. 超声是区分肝内和肝外胆汁淤积一线的非创伤性影像检查（III/C1）。
3. 成人慢性肝内胆汁淤积必需检测血清抗线粒体抗体（AMA）（III/C1）。
4. 对原因不明胆汁淤积患者可考虑进一步作磁共振胰胆管（MRCP）检查（III/C1）。
5. 内镜超声（EUS）是除 MRCP 外另一种评价远端胆道梗阻的方法（III/C1）（II-2/B1）。
6. 诊断性内镜逆行胰胆管造影（ERCP）应用于高度选择病例（II-2/A1）。因 ERCP 造成一定比例相关并发症的发病率及死亡率，如 ERCP 不是必需的治疗方法，应首选 MRCP 或 EUS

而不是 ERCP (II-2/A1)。

7. 无其它原因解释的肝内胆汁淤积且 AMA 检测阴性的患者应考虑行肝活检 (III/C1)。

8. 对 AMA 检测阴性且肝活检结果可能与 PBC 或 PSC 相符的患者, ABCB4 (能编码小管磷脂输出泵) 基因检测是有价值的, 应予以考虑。

表 3 典型胆道损伤及主要病因 (肝移植除外) [2]

1. 非化脓性破坏性胆管炎

原发性胆汁性肝硬化

原发性硬化性胆管炎

自身免疫性肝炎

药物诱导胆管炎

结节病

ABCB4 缺乏

(病毒性乙型肝炎、病毒性丙型肝炎、病毒性戊型肝炎)

2. 纤维闭塞性胆管炎

原发性硬化性胆管炎

继发性硬化性胆管炎

IgG4 相关性胆管炎

结节病

3. 其它类型胆管炎 (少见)

恶性胆管炎

淋巴瘤 (霍奇金氏病或非霍奇金氏病)

全身肥大细胞增多症

朗罕细胞、组织细胞增多症

嗜中性胆管炎: 中性粒细胞皮肤病

4. 管壁发育障碍

胆管错构瘤 (冯梅克伦堡复合物)

卡罗利综合症

先天性肝纤维化

3. 原发性胆汁性肝硬化 (PBC)

3.1 PBC 诊断

PBC 患者症状可表现为疲乏、瘙痒和/或黄疸, 但大部分患者诊断时都无症状。初次就诊时极少数处于疾病晚期, 出现门脉高压并发症 (腹水、肝性脑病或食管静脉曲张出血)。目前, 血清肝功能检测异常 (肝源性 ALP 升高至少 6 个月), 结合血清 AMA 升高 ($\geq 1:40$) 可作出 PBC 诊断^[6]。

肝组织显示虫丛样胆管损伤特征的明确诊断。随访期间, AMA 阳性而 ALP 正常患者发生 PBC 的危险较高^[7]。

3.1.1 实验室检查

生化指标: PBC 患者血清 ALP 和 γ GT 水平升高; 血清转氨酶 (ALT, AST) 和结合胆红素水平也可升高, 但仍不能确诊。有 PBC 血清学特征而 ALP 和 γ GT 水平正常的患者应每年重新评估临床及生化状况。PBC 患者典型表现免疫球蛋白 M (IgM) 水平升高, 与其它胆汁淤积情况相似, 通常血清胆固醇会升高。仅在疾病晚期可见凝血酶原时间、血清白蛋白和结合胆红素改变。

免疫学指标: PBC 诊断标志物是 AMA, 90% 以上患者血清中可检出 AMA; PBC 患者 AMA 的特异性大于 95%^[8]。通常用免疫荧光法检测 AMA 反应性, 滴度 $\geq 1:40$ 被确认为阳性^[9]。用免疫酶标法与重组蛋白检测分子线粒体靶抗原标能提高此试验的敏感性和特异性。如条件允许, 抗-AMA-M2 (抗-PDC-E2) 是有效的替代方法。至少 30% PBC 患者血清中检测到非特异性抗核抗体 (ANA)。但是, 抗核抗体针对核心抗体或包膜蛋白, 如抗-Sp100 和抗-gp210, 分别呈现多点核心 (6~12) 和周边核心圈, 间接免疫荧光染色显示对 PBC 有高度特异性 (>95%), 当未检出 AMA 时可作为 PBC 标志物。但它们敏感性很低。

3.1.2 组织学

对有胆汁淤积血清酶谱和 AMA 变化患者作出 PBC 诊断, 不再强制行肝活检。但是, 肝活检对疾病活动和分期的评估很有用的。Ludwig 等^[10]和 Scheuer 等^[11]按胆道损伤、炎症和纤维化程度提出 PBC 组织学分期 (1~4 期)。由肉芽肿形成的局灶性胆管梗塞被称为虫丛样胆管损伤, 几乎可以作为判断 PBC 的病理特征。PBC 肝脏病变呈不均匀性, 在一次肝活检中可同时并存所有 4 期的病理特征。大多数采用晚期组织学标本进行组织学分期。

3.1.3 影像学

所有血清 ALP 和 γ GT 水平升高患者进行腹部超声检查均可见肝内或肝外胆管扩张 (见上文) 或局灶性肝脏病变。PBC 超声检查无特异性表现, 尤其是各胆管显示正常。在晚期 PBC 超声显示类似于其它形式肝硬化的表现。

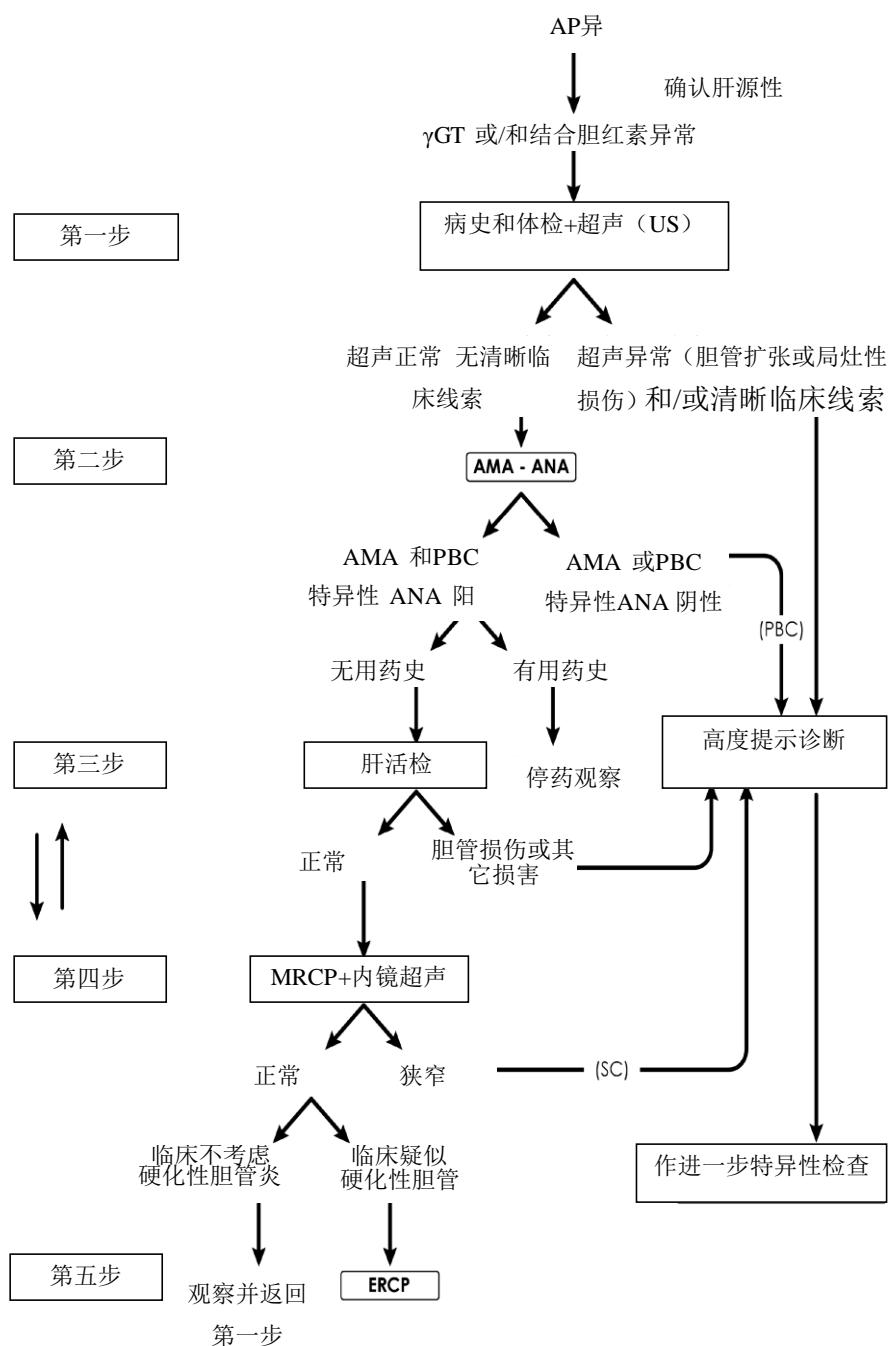


图 1 成人胆汁淤积的诊断流程 缩略词: US,超声;CT,计算机断层扫描;AMA, 抗线粒体抗体;ANA 抗核抗体;MRCP, 胰胆管核磁共振成像;ERCP, 内镜逆行胰胆管造影;PBC, 原发性胆汁性肝硬化;SC,硬化性胆管炎;

建议

1.成人患者无其它原因的 ALP 升高和 AMA 阳性 ($\geq 1:40$) 及和/或 AMA 基型 M2 阳性 可作出 PBC 明确诊断。对这类患者不必行 肝活检,但肝活检可用于评估疾病活动和 疾病分期(III/A1)。

2.对缺乏 PBC 特异性抗体的患者作出 PBC 诊断需行肝活检。肝活检也可有助于对血 清转氨酶和/或 IgG 水平升高不符的的患者 进行补充诊断及辨别其它进程(III/A1)。3.肝功能正常而 AMA 阳性者应进行随访, 每年对胆汁淤积相关的生化指标进行重新 评估(III/C2)。

3.2 PBC 治疗

3.2.1 熊去氧胆酸 (UDCA)

过去 20 年,基于安慰对照试验的 PBC 患 者选用熊去氧胆酸 (UDCA, 每天 13~15mg/kg/L) 治疗证据积累越来越多, 现 有更多的长期病例对照研究在进行中。UDCA 已被证实对各种胆汁淤积性疾病有 抗胆汁淤积作用。UDCA 多种潜在机理和作 用位点已被阐明,多项临床和实 验研究能证实了 UDCA 功效。UDCA 抗胆汁淤积 作用 取决于胆汁淤积损伤类型。在 PBC 早期, UDCA 能对抗胆汁酸性作用而避免胆管 细胞受 伤,并刺激损伤肝细胞分泌,其主要 由转录后机制 包括合成、靶向性刺激,胆汁淤积晚期主要的顶膜 插入运输作用[12]。此外,UDCA 对 PBC 患者刺 激胆管内碱性胆 汁分泌和抑制肝细胞胆汁酸及胆 管细胞凋 亡有一定有益作用[12]。

现已证实 UDCA 可显著降低血清胆红 素、ALP、 γ GT、胆固醇和 IgM 水平, 尽管 这些大规模 的安慰剂对照试验治疗 PBC 患 者对疲乏或皮 肤瘙痒未观察到明显疗效,但 UDCA 能改善组织 学特征[13-17]。此外,在疾 病早期就使用 UDCA 进行长期治疗能延迟 患者组织学损伤进展[17,18]。但上述研究并未 显示 UDCA 对生存期有明确的 改善,可能 与观察病例数有限,而且它是一种缓慢 进展 性疾病,其观察时间太短有关。UDCA 对生 存期的有益作用仅从法国、加拿大和 Mayo 队 列随 访 4 年原始数据的综合分析得到证实 [19]。这分析 提示,UDCA 治疗可能与肝移植 和死亡减少有相 关性。观察到对中、重度患 者有益,但对轻症患 者(血清胆红素 $< 1.4\text{mg/dL}(24\mu\text{mol/L})$ 、组织病理 学改变 I 或 II 期进展至末期)4 年随访期并未显示 有益[19]。

UDCA 对生存期的积极作用受到质疑。对大 部分 2 年以上、采用 UDCA 当今常用 剂量治疗的 研究结果进行荟萃分析,认为未 见成效[20,21]。对于估计有 10~20 年病期的 疾病进行持续 3 个 月至 2 年的试验,在无干 预情况下,宜采用药物 治疗的生化疗效分 析,但一个良好的生存分析需要 有明确的减 轻风险的信息。这并不惊奇,因荟萃分 析中 排除了用药时间较短(少于 24 个月)和采 用 无效剂量(小于每天 10mg/kg)的研究,对早期 患者采用 UDCA 长期治疗显著改善 无移植者生 存期和延缓组织学进展[22,23]。

最近报告证实了 PBC 患者采用 UDCA 标准 剂量(每天 13~15mg/kg) [24]治疗超过 10 至 20 年,对长期生存有良好的效果。未 考虑肝移植的 PBC 早期患者采用 UDCA 治 疗,其生存期与年 龄和性别相匹配的健康对 照人群相似[25,26],与 治疗开始即计算 Mayo 风险评分估计的生存期相比 有所改善[25-27]。通过对无移植的生存者 14 年随 访中发现有 UDCA 良好应答者,ALP 水平较治疗 前下降 $>40\%$ 或 1 年复常者(巴塞罗那标准)高于 95%,类似于预测的普通人群[27]。一项大规 模 PBC 独立队列研究治疗 1 年后确认对“巴 塞罗那 标准 ”预后影响是血清胆红 素 $\leq 1\text{mg/dL}(17\mu\text{mol/L})$ 、ALP $\leq 3\times\text{ULN}$ 和 AST $\leq 3\times\text{ULN}$ (巴黎标准),甚至 90% (比 51%) 病例有良好长期预后,10 年生存期无 需移植[28]。因此,经 UDCA 治疗未达到良 好生化应答者应选 择其它治疗方案。

3.2.2 糖皮质激素和其它免疫抑制剂

强的松龙能改善 PBC 患者的血清肝功能和肝 组织学表现,因显著减低骨密度的缘 故[29],故切 忌长期使用。与单纯 UDCA 治 疗相比,PBC 早 期患者采用强的松龙(10mg/d,9 个月) 联合 UDCA (10mg/kg/d) 能有效改善肝组织学的 各种病理变化[30]。

在疾病早期采用布地奈德联合 UDCA 治疗显 示对生化和组织学参数有良好作用[31, 32],而晚 期应用则无效[33, 34]。对早期患者经单纯 UDCA 治 疗未获得足够应答而采 用布地奈德联合 UDCA 治疗的更长期的随 访研究中确认其安全性及能推 迟或预防肝 移植。据报道,门脉高压 4 期患者短期 使用布 地奈德可能与门静脉血栓形成有关 [34]。因 而布地奈德不应用于肝硬化患者。

其它免疫抑制剂如硫唑嘌呤[35]、环孢霉素A[36]、甲氨蝶呤[37-39]、苯丁酸氮芥[40]和麦考酚酯[41]已证实长期使用疗效甚微或无效，或潜在有害，不推荐作为PBC标准治疗。

3.2.3 抗纤维化制剂

秋水仙碱治疗PBC作用不如UDCA或无作用[42]，其联合UDCA与单纯UDCA相比[43]，显著改善症状、血清肝功能、血清纤维化标志物或组织学表现。当前使用UDCA治疗PBC，但并不推荐秋水仙碱。

D-青霉胺对PBC治疗无效，且与严重不良反应相关联[44,45]。

3.2.4 其它药物

马洛替酯[46]、沙利度胺[47]、水飞蓟[48]和阿托伐他汀[49]对PBC治疗无效。舒林酸[50]和刺激过氧化物酶体受体(PPAR α)激动剂，苯扎贝特[5]可改善对UDCA不能获得完全

应答患者的部分血清肝功能，苯扎贝特[51]值得进一步研究。有两位乳腺癌妇女术后服用三苯氧胺[52]可见ALP水平下降。

已有采用抗逆转录病毒制剂治疗PBC的研究，单纯拉米夫定或联合齐多夫定(双汰芝)治疗，对临床及生化作用轻微。双汰芝也可改善部分组织学表现，但这种现象还需要随机对照研究证实[53]。

3.2.5 肝移植

肝移植能显著改善晚期PBC患者的生存期。因这类患者引起肝衰竭原因各异，肝移植适应证亦不同[54]：无生活质量的失代偿肝硬化，或药物治疗无效的顽固性腹水及自发性细菌性腹膜炎、再次静脉曲张破裂出血、肝性脑病或肝细胞癌肿等预期1年内病死者，重度皮肤瘙痒且药物治疗无效者值得考虑进行肝移植。患者近期胆红素接近6mg/dL(103 μ mol/L)、Mayo风险评分 \geq 7.8、及MELD评分 $>$ 12时应由肝移植中心进行评估。

很多移植中心报告1年或5年生存率分别为90%和80%~85%以上[55]。原位肝移植术后多数患者无肝脏疾病迹象，但其抗线粒体抗体状况不改变。疾病复发率为18%[56]，但移植失败罕见[54]。

建议

1.PBC患者，包括无症状者，应长期采用

UDCA(13~15mg/kg/d)(I/A1)治疗(II-2/B1)。

2.在疾病早期接受UDCA治疗患者中，可观察到有益的长期疗效，及治疗1年后评估有良好的生化应答(II-2/B1)。目前，UDCA治疗1年后良好生化应答是指血清胆红素

\leq 1mg/dL(17 μ mol/L)、ALP \leq 3 \times ULN和AST \leq 2 \times ULN(巴黎标准)或血清ALP下降40%或正常(巴塞罗那标准)(II-2/B1)。

3.当前，对UDCA未获得良好生化应答患者如何治疗未达成共识。而对无肝硬化(组织学I-III期)患者，建议采用UDCA联合布地奈德(6~9mg/d)治疗(III/C2)。这种方案和其它联合治疗的进一步研究应是一项重点。

4.晚期患者如血清胆红素超过6mg/dL(103 μ mol/L)，或无正常生活质量的失代偿肝硬化，或因药物治疗无效的顽固性腹水及自发性细菌性腹膜炎、再次静脉曲张破裂出血、肝性脑病或肝细胞癌肿等预期1年内病死者应及时考虑进行肝移植(II-2/A1)。

4. PBC-AIH 重叠综合症

原发性胆汁性肝硬化(PBC)和自身免疫性肝炎(AIH)通常视为不同的肝脏疾病。但现已多次确认此两病患者的临床表现、生化、血清学、和/或组织学改变相似，也可同时或连贯发生。这种情形定义为重叠综合症[57-60]。PBC-AIH重叠综合症的发病机制存在争议，此综合症是独立形成，或是PBC还是AIH改变形成尚不甚清楚。曾讨论了不同病理生理机制：(1)两个独立自身免疫性疾病纯巧合同时发病；(2)不同遗传背景决定临床、生化及组织学表现相同的自身免疫性疾病；(3)两个自身免疫性疾病接连发生的重叠期表现形式[59,60]。

4.1 诊断

迄今PBC-AIH重叠综合症的诊断标准还未制订，重叠综合症更多是肝病的描述性术语[61]。PBC和AIH诊断是基于生化、血清学和肝组织的综合改变作出。可是，尚无单一试验有绝对特异性，更多依赖于每个疾病诊断标准的相关项目的加权值，对连续变量水平逐一加以剔除[59]。1999年国际自身免疫肝炎协作组(IAIHG)研究而制订评分系统，包括AIH特征性表现及为AIH诊断提供

支持系统[62]。但是,此评分系统在设置 确认 AIH 积分的适用范围仍存有问题,仅 能观察到少数综合 症患者,而近 20%PBC 表现可能与 AIH 重叠 [61,63,64]。IAIHG 最近提 出的简化诊断积分对 PBC-AIH 重叠综合 症患者 还没有被 验证 [65]。为 鉴定 PBC 与 PBC-AIH 重叠综合 症制 订另一套诊断积分 系统,但使用这个相当复杂积分 系统在进入 临床前要通过交叉评估确认[66]。由于 不同诊 断积分适用的局限性,基于 PBC-AIH 主要 特征的另一种方法已被建议,诊断 PBC-AIH 重叠 综合症至少需要满足 3 个标准中 2 个(见表 4) [57],而组织学中 度至严重淋巴细 胞碎屑坏死(界 面性肝炎)证据是 PBC-AIH 重叠综合 症必要的 诊断条件。

除 PBC 和 AIH 同时出现临床表现的病 例外, PBC-AIH 重叠综合 症最常见临床表 现 类型为 PBC 演变成 AIH 或相反转变被描述 或称为“连续 综合征”或连贯种类[67]。在 PBC 患者发生 AIH 重叠不能预测其基本特征及 对 UDCA 治疗初期 应答[67]。最近也有 AMA 阴性的 PBC 与 AIH 重 叠综合症报道[57]。

表 4 PBC-AIH 重叠综合症诊断标准

PBC 标准

- 1. ALP > 2 × ULN 或 γGT > 5 × ULN
- 2. AMA ≥ 1:40
- 3. 肝活检标本显示虫丛样胆管损伤

AIH 标准

- 1. ALT ≥ 5 × ULN
- 2. IgG > 2 × ULN 或抗平滑肌抗体 (ASMA)

阳性

- 3. 肝活检显示中、重度门脉周围或间隔周围淋巴 细胞碎屑样坏死

PBC-AIH 重叠综合 症诊断标准至少符合 PBC 和 AIH 分别 诊断标准 3 项中 2 项,应符合 Chazouilleres 等 的建议 [57]。组织学上中 度至严重淋巴细 胞碎屑坏死(界 面性肝炎) 依据在诊断中是必要条件。

PBC-AMA 重叠综合 症确切患病率尚不 清楚,可能约 10% AIH 或 PBC 成年患者属 于重叠综 合症类型[67-69]。PBC-AMA 重叠综 合症患者与单 纯 PBC 相比可能,临床结局 更为严重 [70]。因此, 需强调一旦 PBC 诊 断 成立后,应始终考虑是否存在 PBC-AMA 重 叠综合症[68]。

4.2 治疗

由于 PBC-AIH 重叠综合 症患病率低,在这些 患者中进行对照 治疗可能性较小。因 此,推荐治疗 仅依赖于 PBC 或 AIH 治疗经 验及回顾性、非随 机对照研究。PBC-AIH 重叠综合 症是否需要 UDCA 联合免疫抑制 剂治疗仍有争议。12 例确诊 PBC-AIH 重叠 综合症患者经 UDCA 治疗的一项 队列研究,24 个月的生化应答及生存期与 159 例 单纯 PBC 患者相似。[71]但是,在另一项队列研究 中大多数患者获得完全生化应答需联合免 疫抑制 剂治疗。[57,58]在长期随访 17 例确诊 PBC-AIH 重叠综合 症患者 [64] 接受单 纯 UDCA 或联合免疫抑制剂治疗,随访期长达 7.5 年;其中 11 例单纯接受 UDCA 治疗患 者仅发现 3 例表 现 AIH 特征的生化应答 (ALT < 2 × ULN 和 IgG < 16g/L),而其余 8 例无生化应答且纤维化进展 至 4 期。总之,经单纯 UDCA 治疗无肝硬化患 者出现纤维 化进展 (4/8) 比联合治疗 (0/6) 更常 见 (P=0.04)。这些结果高度提示联合治疗 (UDCA 和糖皮质激素) 是大多数确诊同时 发生 PBC-AIH 重叠综合 症的最佳治疗方案。另一种方案采用初期 使用单纯 UDCA,如在 治疗适当时间跨度内 (如 3 个月)未获得合 适的生化应答,可联用糖皮质激素。使用泼 尼松初始剂量为每天 0.5mg/kg,一旦 ALT 水平出现应 答应逐步递 减剂量。[64]布地奈德 是 AIH 患者一种有 认可的选择性 治疗药物,也 成功治疗了一些 PBC-AIH 重叠综合 症患者[72]。其它 免疫抑制剂如 硫唑嘌呤,这些 患者长期治疗 作用还不 大清楚,但 AIH 患者 使用硫唑嘌呤 能合适地替 代糖皮质激素 的长期免疫 抑制剂治疗。有趣的是,对比典型 AIH,它提示可 采用免疫抑制 剂较低的剂 量及更高的 撤药成功率 [64]。对耐糖皮 质激素治 疗患者,其它 免疫抑制剂 有效作用如 环孢霉素 A 已有报道 [73]。

接受 UDCA 治疗的 PBC 患者发生 AIH (后 续重叠),必须使用免疫抑制治疗[67]。

建议

1.PBC-AIH 重叠综合 症规范化诊断标准尚 未制订。严格的 诊断标准如表 4 所示提供 了一个有 用的诊断模板 (III/C2)。

2.由于明确诊断是影响治疗的潜在性因素,一旦 PBC 诊断成立应进一步考虑发生 PBC-AIH 重

叠综合征可能性(III/C2)。

3.UDCA 联合糖皮质激素治疗是 PBC-AIH 重叠综合症的推荐治疗选择(III/C2)。另一种方案是初期仅使用 UDCA,如治疗适当时间跨度内(如3个月)未获得合适的生化应答可添加糖皮质激素(III/C2)。长期免疫抑制治疗患者应考虑逐步递减激素剂量(III/C2)。

5.原发性硬化性胆管炎

原发性硬化性胆管炎(PSC)是一种慢性胆汁淤积性肝病,其特征是累及肝内和肝外胆管炎症和纤维化过程[74]。此病导致不规则胆管闭塞,包括形成多局灶性胆管狭窄。PSC是一种渐进性疾病,最终发展成肝硬化和肝衰竭。PSC病因尚不清楚,但涉及遗传易感性因素证据[75]。男女患病比例约为2:1。儿童和老年人均可患病,但做出诊断的平均年龄为40岁左右。80%以上PSC患者同时伴有炎症性肠病(IBD),大多数病例有溃疡性结肠炎(UC)诊断。因此,典型PSC患者是患有IBD的青年至中年男性,且伴有胆汁淤积性肝病的生化和/或临床表现。

5.1 PSC 诊断

血清胆汁淤积标志物(ALP, γ GT)升高而无其它原因解释者,且胰胆管磁共振成像(MRCP)或内镜逆行胰胆管造影(ERCP)检查显示多局灶胆管狭窄和节段性胆管扩张的特征性胆管改变,并排除继发性硬化性胆管炎[76]和其它胆汁淤积性疾病病因可作出PSC诊断。表现与PSC的临床、生化及组织学改变相匹配,但胆管造影正常者,归类为小胆管性PSC。

5.1.1 PSC 症状和体征

约有50%PSC患者在疾病早期就有症状。典型症状包括皮肤瘙痒、右上腹疼痛、疲乏、体重减轻,报道中有不等数量发热和寒战患者[77]。报道PSC患者肝硬化和门脉曲张出血表现更少。在PSC诊断时临床体格检查发现肝脏和脾脏肿大最常见。骨质减少性骨病是晚期PSC合并症,但报道中发生率比PBC患者少见。因脂肪性腹泻导致脂肪吸收不良及脂溶性维生素吸收不良仅见于长期的胆汁淤积症。

5.1.2 生化试验

PSC患者血清ALP升高是最常见的生化异

常表现[77-79]。但是,如临床上有疑似状况即使ALP水平正常也不应排除作进一步PSC诊断。绝大多数患者在诊断时血清转氨酶水平升高,通常为正常值上限2~3倍,但也观察到正常水平。70%以上PSC患者的血清胆红素水平正常,61%的IgG滴度升高,最常见滴度升高至正常值上限1.5倍[80]。一项队列回顾性研究报道,9%PSC患者有轻度IgG4水平升高,但这些患者报道中未涉及总IgG水平。是否这些患者中有些是IgG4相关性胆管炎(IAC)而不是PSC仍不清楚[81]。已有学者报道PSC患者中45%病例有IgM升高[78]。

5.1.3 自身抗体

PSC患者可检测到各种自身抗体[82]。报道最常见的自身抗体是外周有核抗中性粒细胞胞浆抗体(pANCA)(26%~94%)、抗核抗体(ANA)(8%~77%)和平滑肌抗体(SMA)(0%~83%)[82]。PSC患者的pANCA类型是非典型的,认为抗原位于核内而不在胞质中。典型的pANCA常出现在溃疡性结肠炎(UC)和AIH中,对PSC诊断特异性较低。SMA和ANA阳性滴度也不是特异性的。对PSC诊断不需要设立常规自身抗体检查。ANA和SMA检测可能与疑似自身免疫表现亚群患者有关,可能会影响治疗(参阅PSC-AIH重叠综合征)。

5.1.4 肝活检

肝组织学检查结果可支持PSC诊断,但非特异性的,可能会显示多种变化。PSC进展分为4个阶段。初始改变(I期,门脉阶段)病变局限于门脉管道,包括门脉水肿、轻微门脉性肝炎、胆管淋巴细胞浸润性非破坏性胆管炎和胆管增生。可表现胆管周围纤维化和纤维闭塞性胆管炎。II期(门脉周围阶段)病变延伸,涉及门脉周围纤维化,时有间隔性肝炎。门脉胆管常扩张。III期(间隔阶段)有桥接纤维隔出现,而胆管退化和消失。IV期表现肝硬化特征[83]。胆管周围聚集纤维高度提示PSC,但这种表现在PSC活检针内较为罕见,亦可与其它状况有关。肝组织学改变可能非常细微,因肝活检标本各异甚至可能会出现正常,及肝脏病变不均质性缘故。PSC患者血清转氨酶水平相对较高,特别是ANA和/或SMA滴度阳性及显著IgG水平升高者,肝活检可提示PSC-AIH重叠综合征表现。

5.1.5 影像学检查

超声 (US)：对于 PSC 患者，超声不能诊断且往往是正常的，但有经验专家可发现胆道壁增厚和/或局部胆管扩张。已有报道经超声或胆道造影检查，41%以上 PSC 患者出现胆囊一种或多种病变，包括胆壁增厚、胆囊肿大[84]、胆石症、胆囊炎和大范围病变[85]。

胆道造影：PSC 诊断必须要有一份针对胆道系统详细的胆道造影评估报告 [86]。努力实现可视化监视肝内胆管细微变化，避免出现假阴性结果。胆道造影发现 PSC 改变包括胆管壁不规则和散乱多局灶性较短的环形狭窄与正常部位或轻微扩张段面交替呈现露珠状变化[87]。时有囊外壁憩室形成[87]。疾病较晚期可见长的融合性狭窄[87]。绝大多数病例同时累及肝内和肝外胆管。不少比例患者 (<25%) 病变仅局限于肝内胆管，而肝外胆管损害很少 (<5%)，仅在肝内胆管适当充气情况下才可能做出诊断。因其它慢性肝病也能见到肝内胆管异常，只有肝内胆管病变而做出 PSC 诊断必须谨慎。某些病例病变累及胆囊、胆管，PSC 患者不同比例病变也可表现为类似慢性胰腺炎样的腺导管改变[87]。

内镜逆行胰胆管造影 (ERCP)：已作为 PSC 诊断的金标准[86,87]，但行 ERCP 可发生胰腺炎和败血症[88]等并发症，临床医师可能不愿用 ERCP 评估胆汁淤积。因此，多数在诊断 PSC 后进行此检查。磁共振胰胆管造影 (MRCP) 是一种非侵入性检查方法，有经验中心对疑似 PSC 病例现通常认同这种主要的诊断措施。ERCP 和 MRCP 对照研究显示有相似的诊断准确率，尽管 MRCP 对胆道显影比 ERCP 略差[89]。MRCP 对 PSC 诊断的敏感性和特异性分别为 80% 和 87% [89,90]。MRCP 可视化近端胆管对导管阻塞显影良好。此检查也可显示胆道内壁和肝实质病变及其它器官的病理变化。可是，轻症 PSC 病例无胆管扩张行 MRCP 检查可存有漏诊，因此 MRCP 正常也应谨慎排除早期 PSC 患者。而对诊断不明患者 ERCP 仍发挥作用。不过 ERCP 主要作用仍停留于治疗过程和 PSC 细胞标本的诊断目的。

5.1.6 小胆管 PSC

小胆管 PSC 是指有与 PSC 相似的临床、生

化和组织学改变表现的实体疾病，但胆道造影显示正常[91]。一份报道对伴有 IBD 患者的小胆管 PSC 诊断[92]，而其它研究中部病例仅存有 IBD (50%~88%) [93,94]。这些研究提示携带风险包括患有其它胆管疾病者如 ABCB4 缺乏症，此病可引起与小胆管 PSC 兼容的组织学改变[95]。为排除仅有肝内胆管病变 PSC，必需采用高质量胆道造影检查。对小胆管 PSC 诊断未来方法是接受伴有 IBD 且 MRC 阴性患者，但 ERCP 需正常和不伴有 IBD 者 ABCB4 突变分析阴性者。对小胆管 PSC 诊断标准仍在继续探讨中。

5.1.7 儿童 PSC

成人 PSC 诊断标准亦适用于儿童。值得注意，此年龄组有 47% 病例血清 ALP 水平在正常范围内[96, 97]。患儿 ALP 通常正常，而 γ GT 活性增高[96, 97]。经常报告儿童 PSC 表现类似自身免疫性肝炎，包括高滴度 IgG、ANA 和/或 SMA 滴度阳性和肝活检显示间质性肝炎

5.1.8 PSC 与继发性硬化性胆管炎类型的鉴别诊断

在做出 PSC 诊断之前须排除引起继发性硬化性胆管炎病因，如既往胆道手术、胆管结石和类似 PSC 疾病如胆道癌肿，虽然胆管结石和胆管癌肿也可能是 PSC 所致 [76]。临床和胆道造影发现类似 PSC，最常见与胆管内结石症、胆囊切除术造成创伤、腹部手术、动脉内化疗，及复发性胰腺炎有关[76]。与 PSC 相似的其它不同状况包括 IgG4 相关性胆管炎/自身免疫性胰腺炎、肝脏炎性假性肿瘤、嗜酸性胆管炎、肥大细胞胆管疾病、门脉高压性胆汁淤积、AIDS 相关性胆管疾病、复发性化脓性胆管炎、缺血性胆管炎，及其它疾病相关性表现 [76]。因 PSC 患者本身可经历胆道手术或伴有胆管内结石症，甚至胆管癌副肿 (CCA)，故原发性硬化性胆管炎与继发性硬化性胆管炎的鉴别诊断可能特别困难。像临床病史、胆管分布异常及伴有 IBD 表现等因素，要确定病理性胆管造影是 PSC 还是无 PSC 良性或恶性胆管狭窄断的继发性引起，必需要判别清楚。

建议

1. 患者出现胆汁淤积生化指标物而无其它原因解释时可做出 PSC 诊断，当 MRCP 显示典型

的继发性硬化性胆管炎表现和病因予以排除(II-2/B1)。肝活检对这些患者的PSC诊断并非必需,但允许行肝活检评估炎症程度和疾病分期。

2. 诊断小胆管PSC时如高质量MRCP显示正常应进行肝脏活检(III/C2)。肝活检也可有助于对有血清转氨酶和/或IgG不呈比例升高提供鉴别诊断和改变处理方式(III/C1)。

3. 可考虑采用ERCP下列检查:

(1) 如高质量MRCP不能确定(III/C2): 典型ERCP表现病例能做出PSC诊断。

(2) 伴IBD的患者而高质量MRCP正常但疑似PSC(III/C2)的。

5.2 PSC 随访

5.2.1 炎症性肠病与结肠癌的风险

PSC与IBD密切相关,西方国家PSC人群伴发IBD的发病率通常高达60%~80%[77,78],而日本近期的一项研究报道在391例患者中仅125例伴发IBD[99]。PSC伴发IBD病例大多数是UC(80%),克隆氏病约占10%,其它10%归类于不确定结肠炎[100]。IBD可能在PSC病程任何时期诊断出,但大部分病例IBD先发于PSC。由于PSC伴发结肠炎的临床表现为轻度,有时甚至无症状,因此在诊断PSC的患者中,推荐使用结肠镜活检作为常规工作之一。由于PSC合并UC患者比单纯UC患者存在更高的营养不良和结肠肿瘤风险,因此对于诊断有IBD的患者应进行随访及营养不良和肿瘤的监测[101,102]。与没有PSC的UC相比,PSC的结肠炎发生更多见全结肠炎(87%vs54%)、倒灌性回肠炎(51%vs7%)、以及溃疡性直肠炎(52%vs6%) [100]。PSC并克隆氏患者的特征是仅涉及结肠。建议对伴有结肠炎的PSC患者从确定PSC诊断之日起,实行每年结肠镜和活检的监测方案 [102]。

5.2.2 PSC 中肝胆道恶性肿瘤

PSC与肝胆道恶性肿瘤患病风险增高有关,尤其是胆管癌(CCA)。在瑞士的一项PSC患者的大规模队列研究中,对患者进行了5.7年(中位时间)的随访,观察发现肝胆道恶性肿瘤(CCA、肝细胞癌、HCC、胆囊癌)发生率约为13.3%,相当于普通人群的161倍[103]。CCA是PSC患者中最常见的肝胆系恶性肿瘤,累积生存期内发病率为10%~15%[104],而PSC患者中胆囊癌 [85]和

HCC[105]发病率最高分别可达2%。高达50%患者是在诊断出PSC的第一年被确诊为CCA。第一年以后,年发病率为0.5%~1.5%[104]。在PSC患者中,虽然如年长者、饮酒和吸烟、PSC确诊前患有IBD以及结直肠癌等因素与CCA风险增加有关,但迄今为止临床上仍无确切有效提示预后的变量。需进一步寻找该病可能的基因标志物。[75]。PSC合并CCA的临床症状可能很难与未同时伴恶性肿瘤者PSC相区别,但对当病情迅速恶化时应考虑到CCA。

在PSC伴CCA患者中,血清肿瘤标志物碳水化合物抗原19-9(CA19-9)的中位数水平显著高于无CCA患者[104],但在个别PSC伴和不伴CCA患者的鉴别诊断中,不能单纯依赖CA19-9指标[104]。同样难以通过US、CT、MRCP/MRI及ERCP等影像检查鉴别良恶性肿瘤[104,106]。血清CA19-9联合断层肝成像可作为一种有效的筛查方法, [107],但需要进一步确诊的方法。动态(1F)-脱氧糖断层正电子发射(FDG-PET) [108]联合CT或MRI是否更有效仍待证实。如果可行,在ERCP中进行细胞学刷检和活检,能够增加PSC伴CCA诊断的准确性 [104,107,109],但必须对细胞标本用更先进的方法,包括数字图像分析(DIA)和细胞采样的荧光原位杂交技术(FISH)来确认。

PSC的胆囊肿块病变通常(>50%)表现为胰腺,与其本身大小无关。对于具有胆囊肿块(甚至直径<1cm)的PSC患者,建议进行胆囊切除术。在瑞士的一项队列研究中发现,与匹配的对照人群相比,胰腺癌的患病风险增加了14倍,但PSC中的发病率明显低于肝胆系统恶性肿瘤,而且目前不推荐将其作为常规筛查项目。

建议

1. 对于确诊PSC的患者,应进行全结肠镜检查 and 活检,从而确定有无IBD(III/C1),对于PSC伴结肠炎患者,从确诊PSC日起,应每年(个别患者或每1~2年)复查(III/C1)。

2. 对于胆囊异常者应每年进行腹部超声检查(III/C2)。

3. 目前没有生化标志物或影像方法可推荐用于早期发现胆管癌。当临床提示胆管癌可能时,建议进行ERCP以及细胞学刷检和/或活检取细胞/组织标本(III/C2)。

5.3 PSC 治疗

5.3.1 熊去氧胆酸 (UDCA)

UDCA 与疾病的进展。如 (2.2.1) 所述, UDCA 能有效治疗原发性胆汁性肝硬化 (PBC)。因此, 对 UDCA 作为 PSC 治疗的潜在备选药物进行观察。在 20 世纪 90 年代早期的一项小规模 PSC 患者使用 UDCA 试验中, 采用每天 10~15mg/kg 剂量证实生化及部分病例的组织学改善[110-113]。1997 年, Lindor 发表更大规模的试验, 即纳入 105 例采用 UDCA 13~15mg/kg 剂量治疗 2 年的随机双盲对照试验。结果显示血清肝功能改善, 但症状改善不明显, 最重要的是评估疾病分期的肝组织学无改善[114]。此基础继后进行 UDCA 大剂量研究, 对胆汁淤积者中胆汁酸池可能需要提供足够的剂量, 此剂量可能会提高潜在性药物的免疫调节作用, 采用每天 20~25mg/kg 剂量证实显著改善 PSC 患者的肝纤维化病理分级和胆管造影表现及预期的生化改善[115]。采用短程每天 20~25mg/kg 开放性试验, 使用 Mayo 风险积分显示生存期显著改善, 但未直接检测疾病进展, 例如未进行肝活检或胆道造影检查。30 例 2 年治疗小样本研究获得的确实结果是: 低剂量 (每天 10mg/kg) 和标准剂量 (每天 20mg/kg) 对生存期趋于改善, 而大剂量 (每天 30mg/kg) 显著改善预计的生存期 [116]。斯堪纳维亚 UDCA 试验纳入大量 PSC 患者 (219 例)、采用最长疗程 (5 年)、使用剂量为每天 17~23mg/kg, 因此研究更为可靠。研究证实 UDCA 治疗组与安慰剂组相比, 预计生存期提高[117]。虽然纳入病例数较多, 但仍不足以取得统计学显著意义的结果。与其它研究相比, 此试验的生化应答较差, 这与部分研究人群依从适应性有关。最近采用大剂量 UDCA (每天 28~30mg/kg、疗程达 5 年) 的 150 例 PSC 患者的多中心研究, 由于 UDCA 治疗组肝移植或疾病较晚期静脉曲张发生、达到治疗终点而中止, 但治疗组生化指标改善显著[118]。因此, UDCA 对减缓 PSC 相关肝脏疾病进展作用仍不清楚, 大剂量可能对疾病晚期者有害。

UDCA 和化学预防: 近期研究表明 UDCA 可能对 PSC 伴有 IBD 患者的结肠肿瘤有预防作用。体内外实验研究提示 UDCA 能预防结肠癌发生。59 例 PSC 伴 UC 患者服用 UDCA 治疗研究经结肠镜监测与对照组极高的结肠发育不良发生率, 发现治疗组结肠发育不良风险明显减少[119]。28

例 PSC 伴 UC 经 UDCA 治疗患者对照 92 例 PSC 伴 UC 未用 UDCA 治疗患者队列研究[120], 发现采用 UDCA 治疗的结肠发育不良和肿瘤危险性趋势较低 (相对危险性 0.59, 95%CI 0.26~1.36, I=0.17), 而且死亡率较低 (相对危险性 0.44, 95%CI 0.22~0.90, p=0.02) [120]。随后的第三项研究, 355 例患者中 52 例 PSC 伴 UC 随机安慰剂对照试验, 显示 UDCA 治疗患者发生结直肠发育不良和肿瘤相对危险性显著减少至 0.26 (95%CI 0.06~0.92, P=0.003) [121]。

从观察性研究发生肝胆道恶性肿瘤风险的 UDCA 有益作用证据有限。斯堪纳维亚和美国随机安慰剂对照 UDCA 分别试验 219 例和 150 例 PSC 患者, 并未观察到 UDCA 和安慰剂治疗患者发生肝胆道恶性肿瘤差异[117]。德国 150 例队列研究 UDCA 治疗中位数 6.4 年, 随访发现 5 例肝胆道恶性肿瘤 (3.3%), 这代表 PSC 肝胆道恶性肿瘤预期发生率的半数[122]。255 例 PSC 患者一项斯堪纳维亚高于 11 年的研究列举肝移植发现 UDCA 治疗发生肝胆道恶性肿瘤作为独立风险因素缺乏依据[123]。

5.3.2 免疫抑制剂和其它制剂

已证实糖皮质激素和其它免疫抑制剂并不能改善疾病活动或 PSC 结局。小样本随机对照试验或非对照试验观察到免疫抑制剂潜在作用, 如强的松龙、布地奈德、硫唑嘌呤、环孢霉素、氨甲喋呤、麦考酚酯和他克莫司, 具有抗 TNF α 作用如培恩达 (Pentoxifylin, PTX, 磷酸酶抑制剂)、依那西普和抗 TNF 单克隆抗体, 及抗纤维化制剂如秋水仙碱、青霉胺或吡非尼酮。这些药物的有效性尚无证据显示, 因此典型 PSC 并不推荐。这些药物可能对自儿童发生的 PSC-AIH 重叠综合征有较好作用, 因 PSC-AIH 重叠综合征对免疫抑制治疗有更好的应答证据[59, 0, 98]。成人回顾性研究亦提示类固醇对有 AIH 重叠表现显示有益作用[124]。

5.3.3 ERCP 和内镜治疗

既往疑似 PSC 选用诊断性 ERCP 检查, 但包括与胰腺炎和胆管炎重大风险相关 [125, 126]。进行诊断性 ERCP 患者中发现低并发症发生率, 而进行球囊扩张、内镜下括约肌切开术和支架置入术等时并发症上 升至 14% [4, 127]。

主要胆管狭窄定义为胆总管直径 $<1.5\text{mm}$ 和左右肝管直径 <1 [128]。影响大胆管PSC主要胆管狭窄患病率在不同报告中为10%~50%。动物和人体研究提示梗阻胆管的减压可进一步防止肝病损伤及肝纤维化逆转[129]。胆管狭窄的内镜治疗常改善肝脏生化功能和皮肤瘙痒,并可减少复发性胆管炎风险。因此,有症状患者可进行狭窄的大胆管重复内镜下扩张[13(M32)]。非随机对照研究黄疸、胆管炎、移植及实际生存率评估预后模型提示内镜介入治疗对大胆管狭窄趋向有良好效果,尽管患者亦接受UDCA治疗[131, 133]。反之,瑞典在有无疑大胆管狭窄的肝生化研究提示胆汁淤积和黄疸变量是PSC肝病的特征,且与大胆管狭窄的扩张无关[128]。大胆管狭窄的扩张优化方法和扩张频率仍不清楚。促进引流使用最广泛的技术是塑料支架插入预先扩张或不扩张胆管。这种技术问题是今后采用ERCP时需要删除或替换该支架、发生支架阻塞率高、和/或插入前3mo内有较高胆管炎发生率。一项评估短期支架(平均9d)的疗效和安全性研究,结论能改善结局,尤其是涉及胆管炎和支架闭塞发生率[134]。一些有经验中心相继采用2~3wk的短期支架置入术策略。其它研究有对照球囊扩张支架置入术作用,与单纯球囊扩张相比,其疗效相似而如胆管炎18%比50%等并发症发生率较低—一旦发现大胆管狭窄其治疗常需要多次扩张,为保持胆管通畅需持续数月或数年,但并非所有狭窄都适用于内镜治疗。对有些患者应仔细考虑是采用保守治疗、还是辐射或手术治疗(包括肝移植)方法。

5.3.4 肝移植

肝移植是唯一可治疗晚期PSC者的治愈措施。有经验肝移植中心近期报告术后1年和10年生存率分别已超过90%和80%。肝外胆管切除和罗斯-昂Y胆管肠腔吻合术被广泛视为PSC者肝移植术后胆道重建的选择方法[136]。报道中肝移植术后PSC复发率不同,可高达移植患者三分之一,但很难判断是因缺血性胆道损伤、感染、药物性损伤、持续损伤或慢性排斥反应[137]等相似的胆管损伤。在不同队列研究,PSC复发与激素耐药排斥、OKT3使用、持续损伤、ABO系统不匹配、巨细胞病毒感染、男性或供受体性别不同有关[138]。为避免PSC复发,对晚期结肠炎或结肠发育不良者而无UC者在肝移植前可行结肠切除术[139]。

建议

1. 有效数据显示UDCA(15~20mg/d)可改善血清肝功能和预后指标(I/B1),但并未证实对生存期有益(III/C2)。基于有限数据还不允许对PSC常规使用UDCA的具体建议。

2. 目前有限证据提示UDCA可用于PSC者结直肠癌的化疗预防(II-2/C2)。对高危人群如有密切结直肠癌家属史、既往有结直肠赘生物或长期病变广泛的结肠炎者可特别考虑使用UDCA(III/C2)。

3. 除有重叠综合征证据外,糖皮质激素和其它免疫抑制剂并不提示用于成人PSC治疗(III/C2)。

4. 大胆管狭窄伴明显的胆汁淤积应予胆管扩张治疗(II2/B1)。胆道支架置入应用于狭窄胆管扩张和胆流不理想者(III/C2)。此患者推荐预防性使用抗生素(III/C1)。

5. 晚期PSC者建议行肝移植(II2/A1),有胆管发育不良或严重复发性细菌性胆管炎患者可考虑行肝移植(III/C2)。

6. PSC-AIH 重叠综合征

6.1 诊断

PSC-AIH重叠综合征是一种免疫性疾病,多见于儿童、青少年和年轻成人[98,140,448]。其包括由国际专家小组以研究为目的归纳了AIH改良评分中AIH临床、生化和组织学特征[62]及典型PSC胆管造影表现[60]。应用改良AIH评分对重叠综合征回顾性诊断,荷兰113例PSC患者中8%确诊[149],美国211例PSC患者中1.4%确诊(回顾性分析中有些数据不完整)[150]。从意大利41例PSC患者连贯性回顾性分析表现:(i)修订的AIH评分 >15 ;(ii)ANA或ASMA抗体滴度至少1:40;(iii)肝组织学有点状坏死、淋巴细胞积聚,及中、重度门脉周围或小叶间隔周围炎症在PSC-AIH重叠综合征符合标准占17%[151]。这些患者使用UDCA(每天15~20mg/kg)、强的松龙(每天0.5mg/kg,递减至10~15mg/d)及硫唑嘌呤50~75mg取得良好生化应答。

迄今最大系列病例报告来自英国[98],55例儿童有临床、生化和组织学表现PSC中27例为PSC-AIH重叠综合征预期随访16年。儿童和青少

年 PSC-AIH 重叠综合征患有 IBD 更常见,血清中非典型 pANCA 阳性比单纯 AIH 者更多见。而且,二者表现相似的体征和症状。AIH 中血清转氨酶水平通常较高,血清 ALP 水平虽然 PSC 显著升高,而 PSC-AIH 重叠综合征和 AIH 者可能是正常的。提高 PSC-AIH 重叠综合征意识,持续观察 AIH 和 PSC 病程中变化,在儿童[98]及成人[152]已有发生 AIH-PSC 重叠综合征可能。因此,AIH 患者有胆汁淤积和/或免疫抑制者,PSC 应排除。

6.2 治疗

虽然远期疗效未被证实,但至今 UDCA 仍广泛用于 PSC 治疗[112,117]。UDCA 与免疫抑制剂联合组成 PSC-AIH 重叠综合征治疗方案[98,151]。免疫抑制剂对儿童有治疗应答[98]。可采用免疫抑制剂联合 UDCA 治疗,因此对大多数 PSC-AIH 重叠综合征患者可适用于此方案[151],尽管无现存的数据对照试验。有报道 PSC-AIH 重叠综合征患者预后优于 PSC[151],但不如 AIH[148]。疾病终末期需行肝移植。

建议

1. PSC-AIH 重叠综合征是一种免疫源性疾病,其表现为 AIH 的组织学特征和 PSC 典型的胆管造影表现(III/C2)。

2. 推荐 PSC-AIH 重叠综合征治疗方案是 UDCA 联合免疫抑制剂,由于缺乏合适的研究尚无证据(III/C2)。疾病终末期应选择肝移植治疗(III/A1)。

7. 免疫球蛋白 G4 相关性胆管炎

7.1 诊断

免疫球蛋白 G4 相关性胆管炎(IAC)是迄今病因未明的胆管疾病,其有 PSC 相似的生化 and 胆道造影表现,常累及肝外胆管、抗炎治疗有效,常伴有自身免疫性胰腺炎和其它纤维化疾病,及血清 IgG4 水平升高和胆管浆细胞与肝组织中 IgG4 阳性浸润[153,159]。对比 PSC, IAC 与 IBD 无相关性。初步数据表明 IAC 免疫发病机制明显不同于其它免疫诱导胆汁淤积性肝病如 PSC 和 PBC, IAC 患者中辅助性 T2 细胞(Th2)和调节性 T 细胞因子(Treg)亦明显表达[158]。最大队列研究分别为 53 例和 17 例 IAC 患者,诊断年龄中

位数约 60 岁,多数为男性。

最近建议 IAC 诊断患者需经肝内胆管、近端肝外胆管和/或胰腺内胆管狭窄而确诊。

(i) 近期有胰腺/胆道外科手术史或胰腺内活检病理检查提示自身免疫性胰腺炎(AIP)/IAC 表现的诊断;或(ii)有典型的 AIP 影像学表现及 IgG4 水平的升高;或(iii)符合下述两个标准(血清 IgG4 水平升高;有胰腺影像学表现;包括硬化性胰腺炎、后腹膜纤维化,或胃肠道涉及和腹腔淋巴结有 IgG4 阳性浆细胞浸润其它器官表现;胆道活检每高倍视野>10IgG4 阳性浆细胞及对去除支架无阻塞性胆汁淤积症复发显示 4wk 糖皮质激素治疗的合适应答,达到血清肝功能检测值<2xULN,并出现 IgG4 和 CA19-9 水平下降[159])。

虽尚未进行交叉性 IAC 患者独立队列研究,但此推荐性诊断可作为暂时的 IAC 诊断指南。

7.2 治疗

免疫抑制剂治疗显示对 IAC 炎症活动有显著疗效,有报道治疗 3mo 后能取得长期缓解。但是,疾病严重程度可能会影响长期的应答,回顾性分析显示肝外近端胆管与肝内胆管变化停止治疗后比单纯远端胆管狭窄患者更易发生复发的高风险[159]。因此,糖皮质激素被视为此病初始治疗选择,而硫唑嘌呤剂量增加至每天 2mg/kg 可考虑用于肝外近端胆管和肝内胆管狭窄及糖皮质激素治疗过程中和治疗后复发者。3mo 疗程可能对部分患者时间已足够,但是疾病活动未完全停止或有复发时可能需要长期的低剂量维持治疗。

建议

1. IAC 是一种尚未清楚对糖皮质激素有应答(II-2/C2)免疫机制参与的硬化性胆管炎,其与 PSC 不同,主要影响老年患者,免疫抑制剂治疗合适应答者有长期良好预后(II-2/C2)。

2. 硬化性胆管炎典型胆道造影表现并基于下列情况下可做出 IAC 诊断(i)自身免疫性胰腺炎(AIP)/IAC 组织学表现,或(ii)典型 AIP 影像学表现和 IgG4 水平升高,或(iii)2 种诊断性生化、组织学和影像学标准及允许去除支架无阻塞性胆汁淤积症复发显示 4wk 糖皮质激素治疗的适当应答,达到血清肝功能检测值<2xULN(III/C2)。

3. IAC 采用糖皮质激素长期治疗,如疾病复发后或激素治疗不完全应答者可能需加用硫唑嘌呤

岭 (III/C2)。

8. 遗传性胆汁淤积性肝病

8.1 囊性纤维化相关肝病

囊性纤维化患者在长期随访中 27% 以上病例能发现囊性纤维化相关性肝病 (CFALD)，其表现为肝肿大、持续至少 2 种肝脏血清酶谱升高和超声异常表现[160] 及新生儿胆汁淤积、脂肪肝、局灶性或多小叶肝硬化。CFALD 并发症是目前囊性纤维化相关性疾病患者第二最常见的死亡病因。

8.1.1 诊断

CFALD 诊断标准并不清晰。囊性纤维化患者三分之一病例有肝肿大，其可能是由 CFALD 或肺源性肝脏淤血引起。建议囊性纤维化患者每年一次肝功能检测 (ALP、ALT、AST、胆红素) [161]。血清肝功能水平升高 >1.5xULN 应控制在每 3~6mo 检测一次，如持续升高应进一步分析、严密评估肝损害 (凝血酶原时间、白蛋白)，并排除其它肝脏疾病原因 (如药物、毒素、感染、胆道闭锁、胆石症、抗胰蛋白酶缺乏、自身免疫性肝炎、PSC 或引起胆管阻塞的病因)。超声可显示 CFALD 的肝肿大或胆道变化的迹象[161]。因许多病例有局部纤维化/肝硬化，有关肝活检仍存在争议。

8.1.2 治疗

还没有数据证实 CFALD 治疗对长期预后的有益性。建议胆汁淤积患者优化营养状况、避免维生素缺乏和营养不良，但并非行之有效。

UDCA 剂量为每天 20~30mg/kg 显示持续改善血清肝功能[162, 163]，刺激受损胆汁分泌，改善组织学 2a 以上[164]和营养状况。UDCA 适宜剂量可能影响囊性纤维化患者的生存期。

肝硬化并发症处理与其它肝病并无区别。 β -阻滞剂治疗门脉高压和/或内镜治疗静脉曲张在 CFALD 中未进行恰当评估，而门脉高压患者选用外科分流手术很多病例能长期生存[165]。肝移植结局类似于其它终末肝脏疾病。

建议

1. 囊性纤维化患者长期随访中三分之一病例能发现 CFALD，但影响因素并不清楚。其可能经肝肿大而发现 (III/C2)，应每年进行血清肝功能检

测 (III/C2)。如肝功能异常进行肝脏超声检查 (III/C2)。

2. CFALD 患者应用 UDCA (每天 20~30mg/kg) 能改善血清肝功能 (I/C1) 和组织学参数 (III/C1)。CFALD 尚无长期药物治疗益处证实 (III/C2)。肝移植是 CFALD 终末期的选择治疗 (III/B1)。

8.2 进展性家族性肝内胆汁淤积

8.2.1 分类

进展性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC) 归纳了 3 种遗传性胆汁淤积的一组疾病，其可能在出生后不久或青少年时期就开始发病，且可迅速进展至疾病终末期[166]。ATP 结合带载体 (ABC) 的胆管载体基因突变是这些罕见疾病的病因。

PFIC1 型 (既往称 Byler 综合征) 是新生儿期表现特有的肝病症状和体征 (皮肤瘙痒)。对照血清转氨酶、胆红素和胆汁酸水平升高，而 T γ GT 水平较低 [相对于胆道闭锁和阿拉惹综合征 (Alagille 综合征)]。肝组织学显示纤维化改变，但无胆道增殖。大多数患者 10 岁前疾病进展至肝病终末期。此遗传缺陷的肝外表现为腹泻、胰腺炎、发育成长障碍，及听力下降，其由编码一种磷脂 (磷脂酰丝氨酸?) 逆转录酶 ATP8B1 基因突变所致，FIC1[167, 168]。

PFIC2 型 (既往称 Byler 综合征) 为幼儿表现类似于 PFIC1 型的进展性肝病的临床、生化、症状和体征，但 YGT 水平较低。组织学显示门脉炎症及巨细胞肝炎。电镜研究显示 PFIC1 型呈粗颗粒状胆汁，而 PFIC2 型呈非结晶状胆汁。PFIC2 型由 ABCB11 基因突变引起，其编码小管胆盐输出泵 ABCB11/BSEP[169]。PFIC2 型病程中合并产生一定比率肝细胞癌[170]，选择性治疗为肝移植。

虽然近期 PFIC3 型在成年者有临床表现和肝硬化状况[95]，但此病典型表现于第一年幼儿的进展性胆汁淤积[171]。与 PFIC1 型和 PFIC2 型对比，PFIC3 型通常有显著的 YGT 水平升高，且肝组织学有门脉炎症和纤维化/肝硬化，大量胆管增殖。PFIC3 型可能与肝内胆管结石有关。PFIC3 型由 ABCB4 基因突变引起，其编码小管磷脂载体，ABCB4/MDR3[171]。

8.2.2 治疗

临床实践指南

对 PFIC 长期预后尚无有效药物治疗证实。儿童患者通常建议补充中链甘油三酯和脂溶性维生素。有报道 UDCA 能改善约 50%PFIC3 型患者的生化试验[172]，但通常对 PFIC1 型和 PFIC2 型不受影响。利福平可减轻皮肤瘙痒。有报道部分胆道和回肠切除能改善临床症状和体征，尤其是 PFIC1 型和 PFIC2 型病例[173]，PFIC 患者疾病终末期治疗推荐行肝移植。

建议

1. PFIC 1 型、2 型和 3 型是发生于早期幼儿和少年中罕见的慢性进展性胆汁淤积性疾病。PFIC1 型和 2 型特征是 YGT 水平较低、严重皮肤瘙痒和各种肝外表现。

2. 对 PFIC 长期预后尚无有效药物治疗证实 (III/C2)。UDCA 能改善部分 PFIC3 型病例的肝功能 (III/C2)。利福平可减轻皮肤瘙痒 (III/C2)、部分胆道切除对 PFIC1 型和 2 型患者的临床和生化改善有益 (III/C2)。疾病终末期推荐行肝移植 (III/B2)。

8.3 良性复发性肝内胆汁淤积

良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC) 1 型和 2 型是青少年和成人的急性胆汁淤积疾病，由 ATP8B1 和 ABCB11 基因错配突变所致[166, 171]，其主要表现为 PFIC1 和 PFIC2 良性类型。BRIC 特征是急性发作性胆汁淤积、引起黄疸和重度皮肤瘙痒原因不明，持续数周或数月后完全缓解，经数月甚至数年无症状期后再次发病。BRIC1 型如 PFIC1 型可伴有胰腺炎，而 BRIC2 型可伴有胆石症 [166]。在 BRIC 病例中一些有 BRIC 和 PFIC 间表现者可出现肝纤维化[175]。

BRIC 治疗尚无任何有效药物。UDCA 和利福平无对照研究报告显示对 BRIC 疗效与鼻胆管引流相同[176]。

建议

1. BRIC 特征是急性发作性胆汁淤积、黄疸和严重皮肤瘙痒经数周至数月后可完全缓解 (III/C1)。

2. 已知无 BRIC 基本治疗药物。尝试使用 UDCA、利福平或鼻胆管引流治疗仍在试验进行中 (III/C2)。

8.4 阿拉惹综合征

阿拉惹综合征是儿童和青少年的常染色体显性多器官疾病，表现为慢性进展性胆汁淤积，肝组织显示小管缺乏无炎症性改变 [177]。肝外症状和体征几乎每个器官受累，包括心、肾、骨骼、中枢神经系统及典型的颜面增宽、眼睛深陷、鼻梁扁平，在年轻胆汁淤积患者伴有频繁重度瘙痒可做出阿拉惹综合征诊断。此病 70% 患者是由 JAG1 基因突变所致。无有效药物治疗。无对照报道，部分胆道切除可缓解严重的皮肤瘙痒。

建议

1. 阿拉惹综合征为生命早期出现皮肤瘙痒的胆汁淤积和小管缺乏表现、同时由 JAG1 突变所致的多器官受累而引起的各种肝外特征和症状 (III/C2)。

2. 已知无有效药物治疗 (III/C2)。

9. 药物诱导胆汁淤积性肝病

急性药物诱导的胆汁淤积损伤表现为药物性肝损伤 (DILI) 中三种主要类型中一种形式，国际专家小组定义为单纯的血清碱性磷酸酶 (ALP) 升高 $>2xULN$ 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) /ALP 比值 (ALT 同时高于正常值) <2 [178]。对比，作为药物性肝损伤主要形式的药物诱导肝细胞损伤定义是单纯 ALT $>2xULN$ 或 ALT/ALP 比值 (ALP 同时高于正常值) >5 ，而混合型药物性肝损伤定义是 ALT/ALP 比值为 2~5。药物诱导胆汁淤积预后优于肝细胞损伤[179]。已有报道数百种药物、草药和违禁忌化合物可诱发药物性胆汁淤积损伤。肝脏不良反应是可预测的，剂量依赖性仅见很少一部分病例，而绝大部分是不可预知的特发性或过敏机理所引起。很多药物，报告 DILI 发生率为一万分之一至十万分之一之间，DILI 中约 30% 病例为胆汁淤积。可是，这些估计数据受 DILI 重大漏报而减少。环境和遗传因素可决定易感性[180]。肝胆道转运基因决定族变化及生物转化酶表达和功能可能是药物外加压力条件下个体对胆汁淤积易感性的重要风险因素。

9.1 诊断

因无特异性诊断性检测，其诊断需有临床可疑状况、详细服药史、应考虑药物摄入量与肝脏疾病间相关性并排除其它疾病。激发试验可确认诊断，但存在潜在的害性、无伦理性，临床实践中不提倡；

而无意激发试验有时可引出诊断。推测药物诱导胆汁淤积损伤通常无需肝活检,停药后谨慎随访自然病程,多数病例停药后 3mo 内血清肝功能复常。严重的、迅速进展或延长病程者可能需要肝活检,以获取肝损伤类型及排除其它原因所致的肝源性胆汁淤积的额外信息。腹部超声可显示并排除其它肝病。

9.2 发病机理和最常用药物

药物诱导胆汁淤积可能基于 2 个主要机理和作用位点: (1)肝细胞转运表达和/或功能抑制,及肝细胞层面的胆汁分泌改变(表 5); (2)胆总管/胆管细胞层面的特有炎症或过敏反应伴胆管/胆总管胆汁淤积,也能影响肝细胞胆汁分泌(表 5)。罕见的,药物诱发一种胆管消失征(VBDS),其可发展至胆汁性肝硬化[181, 182]。如年龄、性别、剂量或合并用药各种因素也可影响对发生药物性肝损伤的风险[183]。

表 5 导致肝细胞或胆管/胆总管胆汁淤积的最常见药物

肝细胞性胆汁淤积	胆管/胆总管性胆汁淤积
性激素	别嘌醇
卡马西平	阿莫西林-克拉维酸
氯丙嗪	硫唑嘌呤
阿莫西林-克拉维酸	巴比妥类
甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基噁唑	卡托普利
红霉素, 克拉霉素	卡马西平
呋喃妥因	氯磺丙脲
氯磺丙脲	克林霉素
硫唑嘌呤	苯妥英钠
环孢素	舒必利
普罗帕酮(心律平)	甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基噁唑
硝苯地平	草药
草药	
NSAIDs, 尼美舒利	

9.3 治疗

药物诱导胆汁淤积除停药外无有效治疗手段[184]。预防与早期发现肝功能实验异常,重要的是及时停用可疑药物避免严重肝损伤。部分病例肝脏损害严重、甚至发生肝衰竭或危及生命,需行肝移植术。有些研究报告熊去氧胆酸(UDCA)可能对三分之二胆汁淤积病例有效[185]。偶有糖皮质激素治疗药物性胆汁淤积病例的潜在有益报道,可能尤其是对预期性过敏性胆汁淤积,但尚无相关对照试验[182]。药物性胆汁淤积损伤停用药物后结局通常良

好[186]。偶有长期胆汁淤积。造成胆汁淤积超过 6 个月的原型药物是氯丙嗪;它可导致“胆管消失综合征”的药物性肝损害,导致永久性肝损伤[187]。随访中少数药物性肝损害患者表现肝功能异常及组织学显示持续性肝损伤[186]。

建议

1. 药物诱导胆汁淤积性肝病的诊断(ALT>2xULN 或 ALT(xULN)/ALPOULN 比值<2)是最重要的,并考虑药物摄入量和初期的临床表现及排除其它原因的时效相关性(III/C1)。肝活检并非强制性(III/C2)。
2. 建议立即停用可疑药物、密切观察临床症状及生化监测(III/C2)。可考虑试用 UDCA 或糖皮质激素治疗,但缺乏对照试验经验(III/C2)。

10. 妊娠期肝内胆汁淤积

10.1 妊娠期肝内胆汁淤积(ICP)

妊娠期肝内胆汁淤积(ICP,也称产科胆汁淤积症)是一种可逆的胆汁淤积类型,其特征是:(i)妊娠期剧烈瘙痒(大多数患者开始于妊娠第二或第二期);(ii)血清 ALT 和空腹胆汁酸水平升高;(iii)产后(4~6wk 内)症状和体征自发性缓解[188, 189]。欧洲孕妇发生率为 0.4%~2.0%[188, 189]。ICP 临床意义有潜在性胎儿风险(自发或医源性早产、分娩时胎儿窒息、宫内死亡),近期研究围产期死亡率(9/1000)类同于整体分娩孕妇,很可能是由于产科和新生儿护理得到改善缘故[191]。皮肤瘙痒(夜间更加严重)影响母体生活质量。尽管只有少部分病例,ICP 可有脂肪泻和因维生素 K 缺乏出现产后出血。

ICP 发病机制是多因素的,遗传、激素水平及环境因素对 ICP 发病有重大影响。ICP 患者从母体流向胎儿的胆汁酸流量增加,从羊水、脐带血和胎粪中胆汁酸水平升高可显示[192]。双胎妊娠及口服大剂量避孕药与孕激素者与 ICP 高发病率有关,支持激素作用是触发 ICP 的主要因素[188]。家庭成员间及遗传因素种族差异也增加了 ICP 患病率。最近遗传研究明确一些 ICP 患者中肝内小管蛋白运载体基因变异(ATP 结合带[ABC]载体 B4=磷酸卵磷脂逆转运酶、ABC 载体 B11=胆盐输出泵、ABC 载体 C2=共轭有机阴离子载体、ATP8B1=FIC1)及监视器变异(如胆汁酸传感器法尼醇 X 受体,

FXR) [189]。怀孕期间肝内小管转运激素载体或其它物质超过运载能力时,这些载体的轻微改变可触发胆汁淤积发生。目前,基因检测手段仅在实验研究进行,并不应用于诊断或危险分层。但是,未来如产后有持续胆汁淤积可考虑分析 ABCB4 突变(YGT 水平增加)。

10.1.1 诊断

应检查皮肤,鉴别其它皮肤疾病如湿疹和妊娠瘙痒症的抓痕损伤。虽然皮肤瘙痒可出现于肝功能异常之前,孕妇如有瘙痒症状应进行血清肝功能试验(ALT、胆红素、cGT、胆汁酸、凝血酶原时间)检测,如肝功能正常而持续性皮肤瘙痒应重复检测。妊娠期胆汁淤积的诊断应基于其它不能解释皮肤瘙痒、血清胆汁酸滴度升高($P11 \text{ } \mu\text{mol/L}$) [192]。可能会出现单纯的胆汁酸升高,但这并不常见,多数患者有 ALT 水平升高。妊娠期胆汁淤积的胆汁酸是最敏感指标,可早于其它血清肝功能试验异常。妊娠期任何阶段的胆汁酸含量 $>40 \mu\text{mol/L}$ 及 ICP 较早发生($<33 \text{wk}$ 孕期)可能与显著增加胎儿并发症发生率有关[190,193-195]。ABCB4 变异的 ICP 患者常显示 cGT 水平升高,反之是普通的 ICP。轻度黄疸,而直接胆红素中等水平升高仅为 10%~15% 病例。通常无需行肝活检。

先兆子痫和妊娠急性脂肪肝是妊娠血清肝功能通常异常的特有病因,对非典型或早期 ICP 病例可能需与他们进行鉴别诊断(表 6)。分娩后持续肝功能异常应及时重新考虑其它慢性肝病的可能,如考虑到 PBC、PSC、ABCB4 缺乏征或慢性丙型肝炎,这可能与妊娠中晚期皮肤瘙痒发生有关。

10.1.2 治疗

基于随机临床试验获取证据,熊去氧胆酸(UDCA, 每天 10~20mg/kg) 已作为 ICP 第一线治疗[193,194,197-200]。UDCA 可改善 67%~80% 患者的皮肤瘙痒和血清肝功能试验,UDCA 和安慰剂对照治疗试验中胎儿并发症发生率较低,但降低胎儿并发症确切发生率不清楚。地塞米松(12mg/d, 持续 7d)能促进胎儿肺成熟,但未能有效减轻 ICP 患者的皮肤瘙痒及 ALT 水平[197]。因而此药并不是 ICP 合适治疗 [191]。

S-腺苷蛋氨酸疗效不如 UDCA[200],且可能有其它影响[199]。如皮肤瘙痒对 UDCA 标准治疗几天后无良好应答,剂量可增加至每天

25mg/kg[200],或个别患者可考虑添加 S-腺苷蛋氨酸(UDCA+S-腺苷蛋氨酸)或利福平治疗。有关皮肤润滑剂是安全的,但疗效尚不明确。据报道,积极产科管理(包括羊膜腔检查和扩大剖腹产指征)可减少围产期病死率,但增加干预措施和并发症率[194,202,203]。从实践考虑对妊娠(36 至 38wk) 孕妇有分娩迹象可给予生产防止超期妊娠引起死产,但这并无基础证据[191]。

10.2 妊娠期阻塞性胆汁淤积的诊断和治疗

尽管整个妊娠周期多达 10% 患者会出现结石或泥砂样改变,但妊娠期有症状性胆囊结石发生率仅为 12% [204]。诊断是基于临床症状、血清肝功能试验升高(ALT、胆红素、YGT、ALP)和腹部超声(或内镜)。因胆总管嵌顿结石或恶化胆囊结石引起的胰腺炎所致阻塞性胆汁淤积经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)显影,可在抗生素应用下行括约肌切开术取石。几项系列研究已证实妊娠期行 ERCP 是安全的[205,206],有经验医生应进行干预。超声引导下可有助于最大限度减少对胎儿的电离辐射(子宫剂量 24mSv/min)。对作用较强镇静剂,建议麻醉师和妇产科参与咨询。可使用低剂量的哌替啶、异丙酚、芬太尼和咪达唑仑[207]。首选抗菌素是氨苄西林,母乳喂养时也可使用[207](表 7)。

10.3 用于妊娠期胆汁淤积疾病的药物胆汁淤积

性肝病妇女可能正处于生育年龄段,既往有轻微疾病而且病情不活动者期望妊娠期无并发症发生及原有疾病稳定。妊娠期自身免疫性肝炎或重叠综合征病情变化很大,妊娠期间,更多见围产期后出现疾病活动性复发。表 7 汇总了胆汁淤积性肝病药物的安全性[208]。

UDCA。虽然 UDCA 对早期妊娠使用尚未批准,但可以兼容,UDCA 能用于胆汁淤积性肝病,应用于妊娠中、晚期有症状的孕妇[209]。无观察到对母体和新生儿有不良影响[210],包括最近使用 UDCA 治疗达 8wk 的 RCT 试验[189, 197-199]。UDCA 在哺乳期使用未获批准,但对婴儿很可能是安全的,因奶牛授乳期间使用大量 UDCA 却牛奶中未能发现痕迹。

糖皮质激素。强的松龙在妊娠期和哺乳期使用被认为是安全的,但孕妇在妊娠早期使用该药可有自己新生儿腭裂风险[211]。报道在器官移植病例中

可增加胎膜早破和肾上腺皮质功能不全风险[212]。

表 6 ICP、HELLP 综合征和妊娠急性脂肪肝的特征

项目	ICP	HELLP	AFLP
妊娠 (%)	0.1-1.0	0.2-0.6	0.005-0.01
妊娠 3 阶段	2 或 3	3 或产后	3 或产后
家族史	常见	无	偶尔
先兆子痫	无	有	50%
典型临床特征	瘙痒, 血清 ALT/AST 及空腹胆汁酸升高	溶血, 血清肝功能检测升高, 血小板减少 (通常<5000/mm ³)	肝衰竭伴轻度黄疸, 凝血功能障碍、脑病、低血糖、DIC
ALT(高于正常值)	轻度至 10-20 倍	轻度至 10-20 倍	5-15 倍, 可变化
胆红素	<5mg/dL	多数<5mg/dL (85μ mol/l)	通常<5mg/dL (85μ mol/l)
肝影像学	正常	肝梗塞、血肿、肝破裂	脂肪浸润
孕妇死亡率 (%)	0	1-25	7-18
胎儿/围产期死亡率	0.4-1.4	11	9-23
率			
后续妊娠再现率 (%)	45-70	4-19	20-70 (LCHAD 突变载体) 罕见复发 (其他)

LCHAD: a 亚族-3-羟基酰辅酶 A 脱氢酶缺乏。

硫唑嘌呤。虽然硫唑嘌呤在动物中有致畸因素, 但对孕妇似乎是安全的, 有报道因自身免疫性肝炎、类风湿性关节炎、IBD 和器官移植 妇女呈平稳增长[208,213], 对患者治疗优点和 风险进行了详细评估, 尽管母乳中分泌极少量 的硫唑嘌呤, 但母乳喂养应基于个体情况予以探讨。

建议

1. icp 诊断基于 (i) 妊娠期皮肤瘙痒; (ii) 血清 ALT 值和空腹胆汁酸水平升高; (iii) 排除 其它肝功能异常或瘙痒的原因 (II-2/C2)。当 产后血清肝功能完全复常可确认 ICP。

2. 应告诫 ICP 妇女可增加早产的发生率, 自发性和医源性均可 (II-2/B1)。无特定胎儿监 护可被推荐 (III/C2)。UDCA 能减轻皮肤瘙痒, 改善肝功能 (I/B1), 但保护胎儿并发症发生的 数据不充足 (II-1/C2)。凝血酶原时间延长应 予补充维生素 K (III/C2)。分娩时间应基于个 体情况探讨 (II-2/C2)。

3. 妊娠中期或晚期的胆汁淤积肝病孕妇出现 症状时可给予 UDCA (I/B1)。自身免疫性肝 炎患

者在妊娠期应继续给予强的松龙 ± 硫唑嘌呤治疗以

表 7 妊娠期胆汁淤积疾病的药物治疗选择[207,208]

指征/药物	胎儿风险 (FDA 类别)	应用和安全性
免疫性疾病		
UDCA	B	低风险
泼尼松龙	C	低风险 增加腭裂风险[211] 肾上腺功能不全[212]
硫唑嘌呤	D	低风险
细菌胆管炎		
氨苄青霉素	B	低风险
镇静剂和镇痛药		
芬太尼	C	低剂量使用
哌替啶	B	低剂量使用
咪达唑仑	D	低剂量使用
异丙酚	B	妊娠早 (和中) 期避免

预防疾病复发, 疾病复发对妊娠结局影响可能比任

何药物潜在风险更加有害(III/C2)。

4. 妊娠期有症状的胆石症可行内镜下括约肌切开术取石治疗(II3/B1)。X-线并非绝对禁忌,甚至在妊娠早期(III/C2)。胆管清拆后同时出现无症状性胆囊、胆总管结石患者应产后接受胆囊切除术(III/C2)。

11. 肝外表现的处理

11.1 皮肤瘙痒

皮肤瘙痒可以是任何胆汁淤积疾病的一种表现,有些病例可能表现严重,也可极其严重影响日常生活。胆汁淤积性皮肤瘙痒的确切机制仍不明确[214]。皮肤瘙痒呈现波动性(2d内和较长时间),而进展至肝病终末期皮肤瘙痒可减轻。无阻塞性胆管病变不适合内镜、辐射或手术矫正治疗(图2),可着重于全身用药(已证实无局部有效的外用药物)。除妊娠期肝内胆汁淤积征瘙痒外,尚无证据显示UDCA能减少胆汁淤积性瘙痒(无对照研究报告)。考来烯胺作为第一线治疗药物被广泛使用,虽然支持证据有限,但很大程度是由于采用循证医学前此药已广泛被使用[215]。因此药的味觉问题导致耐受性较差(有时可添加调味汁,最好是果汁)。当使用UDCA与考来烯胺两种药物时应至少间隔4h,防止同时使用时降低疗效[216]。

利福平、孕烷X受体激动剂(PXR),作为第二线治疗药物已广泛应用,且有很强的基础证据[217, 218]。正在进行疗效观察报告最长治疗达2年(借鉴临床经验)[219]。治疗过程中可出现尿、眼泪和其它体液分泌物色变,治疗2个月至3个月后系列病例报道发生药物性肝炎和严重肝功能异常高达12%的胆汁淤积性病例[220]。为此,建议治疗开始时采用低剂量监控,以后剂量逐步递增。

口服鸦片类拮抗剂可作为第三线治疗药物[218]。可是报道中开始时有一种鸦片类戒断样反应问题(可以改善,经静脉点滴纳洛酮使剂量迅速上升至诱导程度后转换为低剂量口服鸦片类拮抗剂[221, 222],正进行治疗病例有疼痛和意识紊乱的问题。

虽然舍曲林作用机制仍不清楚,但有支持使用此药证据[223]。临床上使用鸦片类拮抗剂和舍曲林治疗皮肤瘙痒的经验对很多医生令人失望,使用这类制剂前多已充分研究了考来烯胺和利福平治疗。据观察对抗皮肤瘙痒病例支持使用加巴喷丁和西咪替丁。分别因疗效欠佳、有限疗效及过多副作用而不推荐使用抗组胺药物、奥坦西隆和苯巴比妥。

有主张对抗皮肤瘙痒病例采用物理方法的证据。这些措施包括体外白蛋白透析[224]、血浆置换[225,226]、和胆管引流[176,227]。这些侵袭性措施仅使用于对药物治疗无效的病例。移植能有效控制胆汁淤积的皮肤瘙痒,但带来器官优先分配原则和不需要移植患者的风险问题[228]。采用可视化模拟等级的瘙痒量化刻度有助于评估治疗方法的疗效。提议通过物理瘙痒评分系统测量瘙痒的客观指标作为更准确的措施。实践中,此措施仅限于作为研究工具而使用,胆汁淤积肝病的皮肤瘙痒治疗受系统评价[217, 218]。

建议(图2)

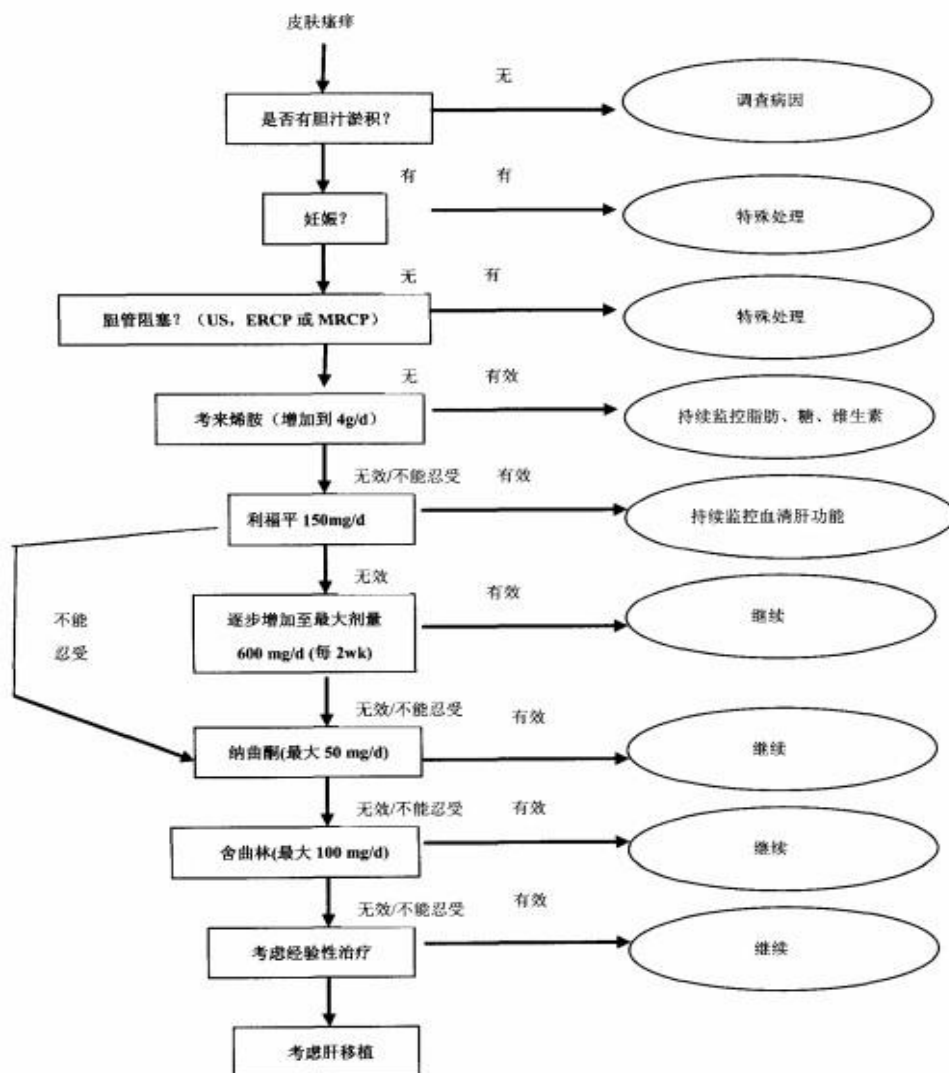
1. 考来烯胺 4g/d,分4次服用或其它树脂化药被视为第一线治疗皮肤瘙痒的药物(II-2/B1)。树脂化药物应与UDCA和其它药物间隔4h使用(II-3B1)。
2. 利福平被视为第二线治疗药物,口服150mg/d时需监测血清肝功能试验,每日最大剂量可增加至600mg(I/A1)。
3. 纳曲酮,口服鸦片类拮抗剂,50mg/d被视为第三线治疗药物,开始采用低剂量25mg/d(I/B1)。此药仅考虑证实考来烯胺或其它树脂化药物和利福平缺乏效果、不能耐受或副作用时应用(III/C1)。
4. 舍曲林可考虑用于耐上述药物的患者,作为第四线治疗药物(II-2/C2)。
5. 耐上述药物患者的治疗可采用支持治疗,或应考虑侵袭性措施的专业中心参与(III/C2)。
6. 肝移植治疗有效,但应对上述所有干预措施证实无效时才需考虑(III/C1)。

11.2 疲乏

疲乏可能是PBC特征性表现,与基础肝病的严重程度无关。其它胆汁淤积性肝病的严重程度与疲乏相关性问题缺乏良好的研究。疲乏出现于PBC前需排除其它相关或不相关疲乏原因,以便进行适合的特定干预。这包括类似AIH表现的可进行适合的免疫抑制剂治疗。PBC疲劳表现很少与抑郁征相关[229],但与自主神经功能障碍(尤其是直立性低血压[230])和睡眠障碍(特别是白天过度嗜睡[230])有很大的相关性,其对特定干预有自身适应性(许多白天过度嗜睡患者使用莫达非尼支持此观点[231-233])。虽然支持治疗和细心临床关怀能改善

患者的疲乏程度，但尚无特殊干预措施能逆转 PBC 的疲乏状况[234]。因患者缺乏其它病症，不可能采

用肝移植显著改善疲乏状况。



建议

1. 应积极排除与疲乏相关疾病（如甲状腺功能减退、贫血、糖尿病、抑郁征等）或药物使用表现（III/C2）。
2. 支持措施包括使激化自主神经功能障碍（如过度使用抗高血压药物）和睡眠障碍（如夜间使用咖啡因物质）因素降至最低水平（III/C2）。应考虑心理支持协助应对疲乏治疗策略（II-2&II-3/C2）。
3. 肝移植不适合于无其它病症情况下疲劳的治疗（III/C1）。

11.3 骨质疏松

胆汁淤积肝病患者严重程度是否增加骨质疏

松症风险尚未明确，文献报告中存有矛盾。这很大程度反映了病例有不同中心所组合（患者年龄、疾病严重程度及不同类型的胆汁淤积明显差异）。终末期肝病和/或高度胆汁淤积患者是增加骨质疏松症风险已取得共识，而其它因素为较小风险。后者骨质疏松症总体风险（吸烟、活动减少、家族史、低体重者、年龄及女士）高于任何胆汁淤积的相关风险。对照健康者，男性胆汁淤积肝病患者比女性患者有较高的骨质疏松症风险增加相关性（尽管绝对风险较低）。流行病学数据支持补充钙和维生素D使用（减少或逆转骨质自然流失率），但无试验数据支持或反驳这种治疗方法[235]。激素替代治疗绝经后女性患者是有效的[236, 237]。因肝细胞癌肿风险，男性患者应避免睾丸酮治疗。试验数据支

临床实践指南

持出现骨质疏松症时二膦酸盐（特别是阿仑膦酸盐）使用[238,239]。有限数据支持雷洛昔芬和氟化钠应用 [240,241]。骨密度评估（DEXA）是治疗的实用指南，随访评估 1~5 年具体结果及总体骨质疏松症的风险[242]，其可能对所有患者都能适用。

建议

1. 应对所有胆汁淤积患者进行骨质疏松症风险的临床评估，重点是风险因素的逆转和生活方式忠告（III/C2）。

2. 有慢性胆汁淤积性肝病表现者应通过 DEXA 的骨密度评估（III/C2）。根据胆汁淤积程度或其它个体风险因素每年应重新进行筛查（III/C2）。

3. 所有胆汁淤积肝病应考虑补充钙质（1000 ~ 1200mg/d）和维生素 D（400 ~ 800IU/d），但并非基于证据（III/C2）。

4. T 积分 < -2.5 (DEXA) 或病理骨折后及可能 T 积分 < -1.5 提示需使用阿仑膦酸盐或其它二膦酸盐（III/C2）。

11.4 脂溶性维生素替代物

虽然胆汁淤积肝病的脂肪吸收不良风险较既往认为的病例为低（除儿童通常脂肪吸收不良较高），其仍是各种胆汁淤积性疾病的较高并发症。对所有胆汁淤积性疾病患者进行各种侵袭性操作前及有出血迹象时应给予预防性肠外补充维生素 K。提议进行血液中脂溶性维生素水平检测以指导补充需求性，但这种方法并非广泛应用，且无推荐。

建议

1. 作为骨质疏松症预防方案一部分，对所有胆汁淤积患者应考虑给予肠内补充钙质和维生素 D（III/C2）。

2. 成人胆汁淤积患者应给予肠内补充维生素 A、E 和 K，其有脂肪泻临床表现或脂溶性维生素含量低的证据（III/C2）。

3. 对所有胆汁淤积性疾病患者进行各种侵袭性操作前及有出血迹象时应给予预防性肠外补充维生素 K（II-2/C1）。

11.5 静脉曲张及肝细胞癌

晚期胆汁淤积性肝病的静脉曲张及肝细胞癌肿（HCC）发生与慢性肝病的其它形式相同，且对

预后有重大影响[243,244]。应设置与其它慢性肝病一样选用的筛选、预防和治疗方法 [245,246]。但是，在胆汁淤积性 PBC (>90%) 和 PSC 患者队列中血小板计数 < 200000/mm³，血清白蛋白 < 40g/L 和血清胆红素 > 20mol/L 是食管静脉曲张的独立风险因素[247]。提示对 PBC 内镜食管静脉曲张筛查价值可能高于一般胆汁淤积肝病。

利益冲突披露

-Ulrich Beuers 收到 Falk Foundation、Gilead、Roche、Schering-Plough 和 Zambon 的演讲费。

-Kristen M.Boberg 收到 Meda A/S 的研究经费。

-Roger W.Chapman 收到 Falk Foundation 的研究资助和演讲费。

-Olivier Chazouill res 无披露事项。

-Pietro Invernizzi 是 Instrumentation Laboratory、Inova Diagnostics、Menarini Diagnostics 和 Euroimmun 的顾问和讲师。

-David E.J.Jones 无披露事项。

-Frank Lammert 无披露事项。

-Albert Pars 收到 Gambro Dialysatoren GmbH (Hechingen, Germany) 的研究资助。

-Michael Trauner 收到 Falk Foundation 的研究资助和讲课费。

-Antonio Benedetti 无披露事项。

-Peter L.M.Jansen 是 Biolex 和 Debiopharm 的顾问，收到 Special Products 的经费。

-Hanns-Ulrich Marschall 收到 Falk Foundation 和 MEDA AB 的研究资助。

-James Neuberger 收到 Falk Foundation、Roche 和 Astellas 的演讲资助，而且是 Roche 的主要研究人员。

-Gustav Paumgartner 收到 Falk Foundation 的演讲资助。

-Raoul Poupon 收到 Falk Foundation、Sanofi-Aventis、Schering-Plough、Roche 和 Axcan 的演讲费。

-Jesis Prieto 收到 Falk Foundation 的演讲费。

参考文献

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [2] Chazouille`res O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. In: Rode s J, editor. *Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice*. Oxford: Blackwell; 2007. p. 1481–1500.
- [3] Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:776–782.
- [4] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909–918.
- [5] Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo Clin Proc* 1998;73:285–291.
- [6] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000;31:1005–1013.
- [7] Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399–1402.
- [8] Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007;27:161–172.
- [9] Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677–683.
- [10] Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103–112.
- [11] Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. *Postgrad Med J* 1983;59:106–115.
- [12] Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:318–328.
- [13] Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1548–1554.
- [14] Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1149–1156.
- [15] Lindor KD, Dickson ER, Balduz WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106:1284–1290.
- [16] Combes B, Carithers Jr RL, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:759–766.
- [17] Pares A, Caballeria L, Rodes J, Bruguera M, Rodrigo L, Garcia-Plaza A, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2000;32:561–566.
- [18] Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196–1199.
- [19] Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884–890.
- [20] Goulis J, Leandro G, Burroughs A. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1053–1060.
- [21] Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J*

- Gastro- enterol 2007;102:1799–1807.
- [22] Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1529–1538.
- [23] Lindor KD, Poupon R, Heathcote EJ, Therneau T. Ursodeoxy- cholic acid for primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2000;355:657–658.
- [24] Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999;30:830–835.
- [25] Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297–303.
- [26] ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2044–2050.
- [27] Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130: 715–720.
- [28] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871–877.
- [29] Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, Watson AJ, Record CO, James OF. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. *Hepatology* 1989;10:420–429.
- [30] Leuschner M, Guldutuna S, You T, Hubner K, Bhatti S, Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1996;25:49–57.
- [31] Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918–925.
- [32] Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikka- rainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three- year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747–752.
- [33] Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursode- oxycholic acid. *Hepatology* 2000;31:318–323.
- [34] Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:196–202.
- [35] Christensen E, Neuberger J, Crowe J, Altman DG, Popper H, Portmann B, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985;89: 1084–1091.
- [36] Lombard M, Portmann B, Neuberger J, Williams R, Tygstrup N, Ranek L, et al. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastro- enterology* 1993;104:519–526.
- [37] Hendrickse MT, Rigney E, Giaff er MH, Soomro I, Triger DR, Underwood JC, et al. Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-con- trolled trial. *Gastroenterology* 1999;117:400–407.
- [38] Gonzalez-Koch A, Brahm J, Antezana C, Smok G, Cumsille MA. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary biliary cirrhosis is not better than ursodeoxycholic acid alone. *J Hepatol* 1997;27:143–149.
- [39] Combes B, Emerson SS, Flye NL, Munoz SJ, Luketic VA, Mayo MJ, et al. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatol- ogy* 2005;42:1184–1193.
- [40] Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, Peters M,

- Avigan MI, Pappas SC, et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;91:1327–1334.
- [41] Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, Petz JL, Jorgensen RA, Lindor KD. Mycophenolate mofetil the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Clin Gastroenterol* 2005;39:168–171.
- [42] Vuoristo M, Farkkila M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Makinen J, et al. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1995;108:1470–1478.
- [43] Poupon RE, Huet PM, Poupon R, Bonnand AM, Nhieu JT, Zafrani ES. A randomized trial comparing colchicine and ursodeoxycholic acid combination to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. UDCA–PBC Study Group. *Hepatology* 1996;24:1098–1103.
- [44] Neuberger J, Christensen E, Portmann B, Caballeria Rodes J, Ranek L, et al. Double blind controlled trial D-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985;26:114–119.
- [45] Gong Y, Klingenberg SL, Glud C. Systematic review and meta-analysis: D-penicillamine vs. placebo/no intervention in patients with primary biliary cirrhosis–Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1535–1544.
- [46] The results of a randomized double blind controlled trial evaluating malotilate in primary biliary cirrhosis. A European multicentre study group. *J Hepatol* 1993;17:227–35.
- [47] McCormick PA, Scott F, Epstein O, Burroughs AK, Scheuer PJ, McIntyre N. Thalidomide as therapy for primary biliary cirrhosis: a double-blind placebo controlled pilot study. *J Hepatol* 1994;21:496–499.
- [48] Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients primary biliary cirrhosis with a suboptimal response ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000;32:897–900.
- [49] Stojakovic T, Putz-Bankuti C, Fauler G, Scharnagl Wagner M, Stadlbauer V, et al. Atorvastatin in with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2007;46:776–784.
- [50] Leuschner M, Holtmeier J, Ackermann H, U. The influence of sulindac on patients with primary biliary cirrhosis that responds incompletely to ursodeoxycholic acid: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1369–1376.
- [51] Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, S, Onji M, et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: a prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 2008;38:557–564.
- [52] Invernizzi P, Alvaro D, Crosignani A, Gaudio E, Podda M. Tamoxifen in treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1175–1176.
- [53] Mason AL, Farr GH, Xu L, Hubscher SG, JM. Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2348–2355.
- [54] MacQuillan GC, Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:941–956.
- [55] Milkiewicz P. Liver transplantation in primary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:461–472.
- [56] Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813–1824.
- [57] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296–301.
- [58] Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. 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. *Hepatology* 1999;29:1078–1084.
- [59] Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994–1002.
- [60] Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Semin Liver Dis* 2005;25:311–320.

- [61] Heathcote EJ. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1090–1092.
- [62] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–938.
- [63] Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191–1197.
- [64] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400–406.
- [65] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–176.
- [66] Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, Hiasa Y, Abe M, Onji M, et al. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol* 2003;38:52–59.
- [67] Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chretien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85–90.
- [68] Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996;125:588–598.
- [69] Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368–3373.
- [70] Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1244–1250.
- [71] Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35:409–413.
- [72] Csepregi A, Rocken C, Treiber G, Malferttheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362–1366.
- [73] Duclos-Vallee JC, Hadengue A, Ganne-Carrie N, Robin E, Degott C, Erlinger S. Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome. Corticoid resistance and effective treatment by cyclosporine A. *Dig Dis Sci* 1995;40:1069–1073.
- [74] Maggs JR, Chapman RW. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:377–383.
- [75] Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:5421–5431.
- [76] Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063–1074.
- [77] Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610–615.
- [78] Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980;21:870–877.
- [79] Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:107–114.
- [80] Boberg KM, Fausa O, Haaland T, Holter E, Mellbye OJ, Spurkland A, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;23:1369–1376.
- [81] Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing

- cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2070–2075.
- [82] Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3781–3791.
- [83] Ludwig J. Surgical pathology of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 1989;13:43–49.
- [84] van de Meeberg PC, Portincasa P, Wolfhagen FH, van Erpecum KJ, VanBerge-Henegouwen GP. Increased gall bladder volume in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;39:594–599.
- [85] Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598–605.
- [86] Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924–933.
- [87] MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983;149:39–44.
- [88] Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:855–860.
- [89] Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, Aasen S, Boberg KM, Schrupf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:514–520.
- [90] Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:520–527.
- [91] Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975–980.
- [92] Broome U, Glaumann H, Lindstrom E, Loof L, Almer S, Prytz H, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *J Hepatol* 2002;36:586–589.
- [93] Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002;35:1494–1500.
- [94] Bjornsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002;51:731–735.
- [95] Gotthardt D, Runz H, Keitel V, Fischer C, Flechtenmacher C, Wirtenberger M, et al. A mutation in the canalicular phospholipid transporter gene, ABCB4, is associated with cholestasis, ductopenia, and cirrhosis in adults. *Hepatology* 2008;48:1157–1166.
- [96] Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St. Louis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;22:1415–1422.
- [97] Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210–217.
- [98] Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544–553.
- [99] Tanaka A, Takamori Y, Toda G, Ohnishi S, Takikawa H. Outcome and prognostic factors of 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2008;28:983–989.
- [100] Loftus Jr EV, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91–96.
- [101] Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48–54.
- [102] Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31–41.

- [103] Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321–327.
- [104] Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2006;26:42–51.
- [105] Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, Steers JL, LaRusso NF, Wiesner RH. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol* 1997;27:512–516.
- [106] Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberghe W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3123–3135.
- [107] Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106–1117.
- [108] Prytz H, Keiding S, Bjornsson E, Broome U, Almer S, Castedal M, et al. Dynamic FDG-PET is useful for detection of cholangiocarcinoma in patients with PSC listed for liver transplantation. *Hepatology* 2006;44:1572–1580.
- [109] Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schrupf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:568–574.
- [110] Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990;11:120–123.
- [111] O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, Batta AK, Salen G. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology* 1991;14: 838–847.
- [112] Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992;16:707–714.
- [113] Stiehl A. Ursodeoxycholic acid therapy in treatment of primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;204: 59–61.
- [114] Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group*. *N Engl J Med* 1997;336:691–695.
- [115] Mitchell SA, Bansil DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900–907.
- [116] Cullen SN, Rust C, Fleming K, Edwards C, Beuers U, Chapman R. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol* 2008;48:792–800.
- [117] Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464–1472.
- [118] Lindor KD, Enders FB, Schmoll JA, Hoskin TL, Jorgensen RA, Petz JL, et al. Randomized, double-blind controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:378A.
- [119] Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89–95.
- [120] Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:783–788.
- [121] Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889–893.

- [122] Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Rost D, Stiehl A. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:487-491.
- [123] Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, Olausson M, Backman L, Hansen B, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* 2004;40:815-822.
- [124] Boberg KM, Egeland T, Schrumpf E. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:991-995.
- [125] Etzel JP, Eng SC, Ko CW, Lee SD, Saunders MD, Tung BY, et al. Complications after ERCP in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2008;67: 643-648.
- [126] Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-1788.
- [127] van den Hazel SJ, Wolfhagen EH, van Buuren HR, van de Meeberg PC, Van Leeuwen DJ. Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. Dutch PSC Study Group. *Endoscopy* 2000;32:779-782.
- [128] Bjornsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, Olsson R. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:502-508.
- [129] Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001;344:418-423.
- [130] Stiehl A, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36: 151-156.
- [131] Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001;53:308-312.
- [132] Johnson GK, Geenen JE, Venu RP, Schmalz MJ, Hogan WJ. Endoscopic treatment of biliary tract strictures in sclerosing cholangitis: a larger series and recommendations for treatment. *Gastrointest Endosc* 1991;37:38-43.
- [133] Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Benz C, Stremmel W, Walker S, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997;26:560-566.
- [134] van Milligen de Wit AW, Rauws EA, van Bracht J, Mulder CJ, Jones EA, Tytgat GN, et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1997;46:344-347.
- [135] Kaya M, Petersen BT, Angulo P, Baron TH, Andrews JC, Gostout CJ, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1059-1066.
- [136] Welsh FK, Wigmore SJ. Roux-en-Y choledochojejunostomy is the method of choice for biliary reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2004;77:602-604.
- [137] Gordon F. Recurrent primary sclerosing cholangitis: clinical diagnosis and long-term management issues. *Liver Transpl* 2006;12:S73-S75.
- [138] LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746-764.
- [139] Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, Marelli L, Manousou P, Rolando N, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:138-143.
- [140] el-Shabrawi M, Wilkinson ML, Portmann B, Mieli-Vergani G, Chong SK, Williams R, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterology* 1987;92:1226-1235.

- [141] Minuk GY, Sutherland LR, Pappas G, Kelly JK, Martin SE. Autoimmune chronic active hepatitis (lupoid hepatitis) and primary sclerosing cholangitis in two young adult females. *Can J Gastroenterol* 1988;2:22–27.
- [142] Rabinovitz M, Demetris AJ, Bou-Abboud CF, Van Thiel DH. Simultaneous occurrence of primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis in a patient with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1992;37:1606–1611.
- [143] Lawrence SP, Sherman KE, Lawson JM, Goodman ZD. A 39 year old man with chronic hepatitis. *Semin Liver Dis* 1994;14:97–105.
- [144] Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;124:49–56.
- [145] Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St. Louis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;22:1415–1422.
- [146] Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, Lohr H, Marker-Hermann E, Gerken G, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996;24:699–705.
- [147] McNair AN, Moloney M, Portmann BC, Williams R, McFarlane IG. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998;93:777–784.
- [148] Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209–220.
- [149] van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:543–548.
- [150] Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537–542.
- [151] Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1516–1522.
- [152] Abdo AA, Bain VG, Kichian K, Lee SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: a sequential syndrome. *Hepatology* 2002;36:1393–1399.
- [153] Stathopoulos G, Nourmand AD, Blackstone M, Andersen D, Baker AL. Rapidly progressive sclerosing cholangitis following surgical treatment of pancreatic pseudotumor. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:143–148.
- [154] Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999;354:43–44.
- [155] van Buuren HR, Vleggaar FP, Willemien Erkelens G, Zondervan PE, Lesterhuis W, Van Eijck CH, et al. Autoimmune pancreato-cholangitis: a series of ten patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006;243:70–78.
- [156] Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547–1554.
- [157] Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 2007;46:463–471.
- [158] Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007;45:1538–1546.
- [159] Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706–715.
- [160] Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver

- disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002;36:1374–1382.
- [161] Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S1–S13.
- [162] Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996;23:1484–1490.
- [163] van de Meeberg PC, Houwen RH, Sinaasappel M, Heijerman HG, Bijleveld CM, Vanberge-Henegouwen GP. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:369–373.
- [164] Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998;27:166–174.
- [165] Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sardet A, Munck A, et al. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J Hepatol* 1999;31:77–83.
- [166] Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 2006;130:908–925.
- [167] de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 282–287.
- [168] Paulusma CC, Groen A, Kunne C, Ho-Mok KS, Spijkerboer AL, Rudi de Waart D, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. *Hepatology* 2006;44: 195–204.
- [169] Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20:233–238.
- [170] Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006;44:478–486.
- [171] Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007;27:77–98.
- [172] Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis* 2001;21:551–562.
- [173] Whitington PF, Whitington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988;95:130–136.
- [174] Arnell H, Bergdahl S, Papadogiannakis N, Nemeth A, Fischler B. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2008;43: 1312–1320.
- [175] van Ooteghem NA, Klomp LW, van Berge-Henegouwen GP, Houwen RH. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol* 2002;36:439–443.
- [176] Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Venne-man NG, Schwartz TP, van Berge Henegouwen GP, et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006;43:51–53.
- [177] Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis* 2001;21:525–534.
- [178] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272–276.

- [179] Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512–521.
- [180] Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489–499.
- [181] Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. *Mol Pharm* 2007;4:895–910.
- [182] Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity: 2005. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S83–S89.
- [183] Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997;26:S1–S4. [184] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731–739.
- [185] Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006;10:207–217.
- [186] Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999;44:731–735.
- [187] Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997;26:S31–S35.
- [188] Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012–1021.
- [189] Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:26. [190] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467–474.
- [191] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. RCOG Guideline No. 43, 2006:1–10.
- [192] Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002;1:20–28.
- [193] Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;27:1022–1028.
- [194] Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676–681.
- [195] Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008;25:341–345.
- [196] Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47:1067–1076.
- [197] Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399–1405.
- [198] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129:894–901.
- [199] Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006;34:383–391.
- [200] Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004;111:17–21.
- [201] Mazzella G, Nicola R, Francesco A, Patrizia S, Luciano B, Anna M, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001;33:504–508.
- [202] Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002;109:282–288.
- [203] Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis:

- outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100:167–170.
- [204] Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005;41:359–365.
- [205] Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pajewski TN, Mullick T, Isin G, et al. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:287–292.
- [206] Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:308–311.
- [207] Cohen LB, Delegge MH, Aisenberg J, Brill JV, Inadomi JM, Kochman ML, et al. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology* 2007;133:675–701.
- [208] Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131:283–311.
- [209] Poupon R, Chretien Y, Chazouilleres O, Poupon RE. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:418–419.
- [210] Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid—adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:963–972.
- [211] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385–392.
- [212] Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs* 2002;62:2361–2375.
- [213] Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2479–2488.
- [214] Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008;68:2163–2182.
- [215] Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966;50:323–332.
- [216] Rust C, Sauter GH, Oswald M, Buttner J, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, et al. Effect of cholestyramine on bile acid patterns and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 2000;30:135–139.
- [217] Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for the treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006;26:943–948.
- [218] Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists or rifampicin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1528–1536.
- [219] Bachs L, Pares A, Elena M, Perea C, Rodes J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077–2080.
- [220] Prince MI, Burt AD, Jones DEJ. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;50:436–439.
- [221] Jones EA, Dekker RL. Florid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 2000;118:431–432.
- [222] Jones EA, Neuberger JM, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *Q J Med* 2002;95:547–552.
- [223] Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666–674.
- [224] Pares A, Cisneros L, Salmeron JM, Caballeria L, Mas A, Torras A, et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1105–1110.
- [225] Pusch T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2006;45:887–891.
- [226] Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. Role of

- plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports. *Can J Gastroenterol* 2008;22: 505–507.
- [227] Beuers U, Gerken G, Pust T. Biliary drainage transiently relieves intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:280–281.
- [228] Gross CR, Malinchoc M, Kim WR, Evans RW, Wiesner RH, Petz JL, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999;29:356–364.
- [229] Jones DEJ. Fatigue in cholestatic liver disease: is it all in the mind? *J Hepatol* 2007;46:992–994. [230] Newton JL, Pairman J, Sutcliffe K, Wilton K, Jones DEJ. A predictive model for fatigue and its aetiological associations in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:228–233.
- [231] Newton JL, Gibson JG, Tomlinson M, Wilton K, Jones DEJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006;44:91–98.
- [232] Jones DE, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:471–476.
- [233] Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci* 2008 Dec 12. [Epub ahead of print].
- [234] Jones DEJ, Sutcliffe K, Pairman J, Wilton K, Newton JL. An integrated care pathway improves quality of life in primary biliary cirrhosis. *QJM* 2008;101:535–543.
- [235] Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008;12:407–424.
- [236] Pereira SP, O'Donohue J, Moniz C, Phillips MG, Abrahams H, Buxton-Thomas M, et al. Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment Pharmacol Therap* 2004;19:563–570.
- [237] Boone RH, Cheung AM, Girlan M, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1103–1112.
- [238] Guanabens N, Pares A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2268–2274.
- [239] Musialik J, Petelenz M, Gonciarz Z. Effects of alendronate on bone mass in patients with primary biliary cirrhosis and osteoporosis: preliminary results after one year. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:873–874.
- [240] Guanabens N, Pares A, del Rio L, Roca M, Gomez R, Munoz J, et al. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992;15:345–349.
- [241] Levy C, Harnois DM, Angulo P, Jorgensen R, Lindor KD. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. *Liver Int* 2005;25:117–121.
- [242] Newton JL, Francis R, Prince M, James OFW, Bassendine MF, Rawlings D, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001;49:282–287.
- [243] Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinsmeister AR, Jorgensen RA, Langworthy A. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history, and influence on survival. *Gastroenterology* 1989;96:1552–1559.
- [244] Jones DEJ, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OFW. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997;26:1138–1142.
- [245] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922–938.
- [246] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–1236.
- [247] Bressler B, Pinto R, El-Ashry D, Heathcote EJ. Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection. *Gut* 2005;54:407–410.