

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002387

重庆地区 111 例自身免疫性肝病流行病学及危险因素分析

张苑玲, 周玉姣, 付婧婕, 许晓蕾, 罗 雪, 蔡秋红, 曾爱中

(重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨不同类型自身免疫性肝病流行病学特征及相关危险因素。**方法:**选取 2012 年 8 月至 2018 年 8 月于重庆医科大学附属第一医院就诊的 111 例自身免疫性肝病患者为研究对象,按照诊断分为自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)及重叠综合征(overlapping syndrome, OS),因 PSC 组患者仅 1 例,不纳入统计。回顾性分析患者性别、年龄、个人史、伴随疾病和实验室检查资料在各组中的差异。**结果:**①AIH、PBC、OS 组平均发病年龄分别为(53.29 ± 12.43)、(62.91 ± 11.61)、(63.05 ± 11.40)岁,各组间差异具有统计学意义($P < 0.01$)。家族遗传史在组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。②实验室指标中,抗线粒体抗体 M2 型在 AIH、PBC、OS 各组中阳性率分别为 23.2%、52.8%、70.5%,各组间差异具有统计学意义($P < 0.01$)。AIH 及 PBC 组间天门冬氨酸氨基转移酶($P < 0.01$)、胆碱酯酶($P < 0.05$)差异具有统计学意义。天门冬氨酸氨基转移酶($P < 0.05$)、胆碱酯酶($P < 0.05$)及碱性磷酸酶($P < 0.05$)在 3 组间差异具有统计学意义。③吸烟、性别、饮酒、用药史、临床症状、EB 病毒及巨细胞病毒感染、体液免疫在各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**AIH 是自身免疫性肝病的最常见类型。AIH 在各类型自身免疫性肝病中起病年龄较小,不同类型自身免疫性肝病有一定遗传倾向。天门冬氨酸氨基转移酶及胆碱酯酶在 AIH 中升高尤为明显,胆碱酯酶在 PBC 中升高更为显著。抗线粒体抗体 M2 型阳性率在重叠综合征中最高。作为自身免疫性肝病的危险因素,吸烟、性别、饮酒、用药史、EB 病毒及巨细胞病毒感染对自身免疫性肝病的分组鉴别意义有限。

【关键词】自身免疫性肝病;流行病学;回顾性研究**【中图分类号】**R575.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-09-29

Epidemiology and analysis of the risk factors of autoimmune liver disease

Zhang Yuanling, Zhou Yujiao, Fu Jingjie, Xu Xiaolei, Luo Xue, Cai QiuHong, Zeng Aizhong

(Department of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the epidemiologic feature and related risk factors of different type of autoimmune liver diseases (ALD). **Methods:** A total of 111 patients with ALD from August 2012 to August 2018 in our hospital were selected as study objects and were divided into autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) and AIH-PBC overlapping syndrome (OS) according to the diagnosis. The PSC group had only one patient and was excluded. The differences of gender, age, personal history, documents related with concomitant diseases and laboratory examination in each group were retrospectively analyzed. **Results:** The average onset age in AIH, PBC, and OS groups was (53.29 ± 12.43) years old, (62.91 ± 11.61) years old and (63.05 ± 11.40) years old, respectively; the difference among groups was statistically significant ($P < 0.01$). The genetic family history was statistically significant among groups ($P < 0.05$). The positive rate of anti-mitochondrial antibody M2 in the AIH, the PBC and the OS group were 23.2%, 52.8% and 70.5%, respectively, with statistical significance ($P < 0.01$). Aspartate aminotransferase ($P < 0.01$) and cholinesterase ($P < 0.05$) were statistically significant between the AIH group and the PBC group. Aspartate aminotransferase ($P < 0.05$), cholinesterase ($P < 0.05$) and alkaline phosphatase ($P < 0.05$) among three groups had significant differences. Smoking, drinking, gender, medication history, clinical symptoms, EB virus and cytomegalovirus infection, and humoral immunity were not statistically different among three groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** AIH is the most common type of ALD. AIH has a younger onset in all types of ALD, and different types of ALD have a certain genetic predisposition. Aspartate aminotransferase and cholinesterase are particularly elevated in AIH, and cholinesterase is more prominent in PBC. The positive rate of anti-mitochondrial antibody M2 type is the highest in OS. As for risk factors, smoking, gender, drinking, medication history, EB virus and cytomegalovirus infection have limited

significance in the group identification of ALD.

【Key words】autoimmune liver diseases; epidemiology; retrospective study

作者介绍: 张苑玲, Email: 799422743@qq.com,

研究方向: 自身免疫性肝病。

通信作者: 曾爱中, Email: aizhong9@sina.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20200324.1332.006.html>

(2020-04-03)

自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, ALD)是一组自身免疫介导的特异性肝、胆损伤为表现的疾病,包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)。其中,同时出现 2 种自身免疫性肝病的临床表现、生化指标和组织学特征者称为重叠综合征(overlap syndrom, OS)^[1]。自身免疫性肝病的病因尚不明确,针对其发病机制,学者提出了遗传易感性、病原体感染、分子模式及自身免疫紊乱^[2-4]等几种学说。由于不同类型的自身免疫性肝病临床表现及实验室检查结果均有所不同^[5-7],故此类疾病在诊断及明确分类方面仍存在许多困难。本文对重庆医科大学附属第一医院收治的自身免疫性肝病患者的临床资料进行回顾性研究与分析,旨在探讨不同类型自身免疫性肝病危险因素及临床表现、实验室检查结果的差异,为自身免疫性肝病鉴别诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入 2012 年 8 月至 2018 年 8 月重庆医科大学附属第一医院收治的自身免疫性肝病患者 111 例。其中,男性患者 16 名,女性 95 名。所有患者进一步分类为 AIH 组 58 例, PBC 组 36 例, PSC 组 1 例, OS(AIH-PBC)组 17 例。本研究中,因仅发现 1 例 PSC 患者,无法进行统计分析,所以排除。主要分析 AIH、PBC 和 OS(AIH-PBC)3 组的差异。入组标准:①年龄 18~80 岁,性别不限;②符合自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎及原发性硬化性胆管炎诊断标准^[5-7];③无病毒性肝炎(甲乙丙丁戊型肝炎肝炎标志物阴性),无现症 EB 病毒及巨细胞病毒感染。排除标准:①各型病毒性肝炎;②脂肪性肝炎、药物性肝炎及布加综合征;③其他急慢性肝病(如代谢性肝病:吉尔伯特综合征、肝豆状核变性、抗胰蛋白酶缺乏症等)。

1.2 纳入分析的指标

包括性别、年龄、个人史、临床表现、伴随疾病、生化指标、免疫学检查结果。因肝组织病理活检结果仅 4 例,未纳入分析。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 24.0 统计软件包进行数据分析。计数资料以

例数或百分率表示,采用卡方检验进行分析;计数资料不满足卡方检验条件时,采用 Fisher 确切概率法;满足条件的单因素计量资料采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[$M(Q_1, Q_3)$]的形式表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,多因素分析采用无序多分类 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同类型自身免疫性肝病之间性别、年龄分布差异

AIH 组 58 例,占 52.25%;PBC 组 36 例,占 32.43%;OS 组 17 例,占 15.31%。AIH 组、PBC 组及 OS 组均以女性患者为主。AIH 组男性 11 例,女性 47 例;PBC 组男性 2 例,女性 34 例;OS 组男性 3 例,女性 14 例,3 组间性别分布差异无统计学意义($P>0.05$)。AIH 组发病平均年龄(53.29 ± 12.43)岁, PBC 组(62.91 ± 11.61)岁, OS 组(63.05 ± 11.40)岁,3 组患者发病年龄有统计学差异($F=8.960, P=0.000$)。

2.2 各组患者临床症状比较

黄疸、尿色加深、乏力、纳差及腹胀在各组自身免疫性肝病中分布差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

表 1 各组自身免疫性肝病临床症状差异(n)

症状	AIH组 (n=58)	PBC组 (n=36)	OS组 (n=17)	χ^2 值	P 值
黄疸	20	6	6	3.845	0.146
尿色加深	17	6	4	-	0.306
腹胀	8	12	4	-	0.069
纳差	10	7	3	-	0.944
乏力	20	9	9	4.007	0.135
肝功能异常	14	8	3	-	0.952

2.3 吸烟及饮酒与否同各型自身免疫性肝病的关系

吸烟在 AIH 组中 4 例, PBC 组 0 例, OS 组 2 例, 各组间构成差异无统计学意义($P=0.130$), 饮酒在 AIH 组中 6 例; PBC 组 1 例, OS 组 3 例。各组间饮酒构成差异无统计学意义($P=0.132$)。

2.4 各组自身免疫性肝病患者病毒感染情况

AIH 组 EB 病毒检测(抗 EB 病毒核抗原 IgG、衣壳抗原 IgM、衣壳抗原 IgA、早期抗原 IgG、早期抗原 IgA)16 例, 15 例存在既往感染(抗 EB 病毒衣壳抗原 IgM、早期抗原 IgG), PBC 组及 OS 组各检测 2 例, 均存在既往 EB 病毒感染。

2.5 个人史与自身免疫性肝病的差异

是否患有高血压、糖尿病、结缔组织疾病及激素用药史在各组间分布差异无统计学意义($P>0.05$)。AIH 组有家族遗传史 0 例, PBC 家族遗传史 1 例, OS 组家族遗传史 2 例, 3 组间家族遗传病史差异有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。

表 2 各组自身免疫性肝病个人史差异 (n)

症状	AIH组 ($n=58$)	PBC组 ($n=36$)	OS组 ($n=17$)	P 值
高血压	5	4	1	0.905
糖尿病	3	1	0	1.000
结缔组织疾病	9	4	3	0.811
服用激素	6	3	3	0.583
家族遗传病史	0	1	2	0.025

注:此表内数据均采用 Fisher 精确检验

2.6 不同类型自身免疫性肝病之间生化指标差异

AIH 组天门冬氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT) 及胆碱酯酶 (cholinesterase, CHE) 明显高于 PBC 组及 OS 组, OS 组居于两者之间。AIH 组与 PBC 组 ALT ($P<0.01$)、

CHE ($P<0.05$) 差异具有统计学意义。3 组间 ALT、ALP 及 CHE 的水平差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。各组间白蛋白、总胆红素、直接胆红素、谷草转氨酶、 γ -谷酰转氨酶、乳酸脱氢酶的比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 3)。

2.7 不同类型自身免疫性肝病之间自身抗体结果差异

抗线粒体抗体 M2 型 (anti-mitochondrial antibody M2 subtype, AMA-M2) 在各组自身免疫性肝病中人数分布具有统计学差异 ($\chi^2=16.595, P=0.000$) (表 4)。

2.8 不同类型自身免疫性肝病之间体液免疫结果差异

PBC 组免疫球蛋白 G 及免疫球蛋白 M 高于 AIH 组及 OS 组, 但 3 组间免疫球蛋白差异无统计学差异 ($P>0.05$), 各组间其余体液免疫指标无明显统计学差异 ($P>0.05$) (表 5)。

表 3 各组自身免疫性肝病生化指标比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

指标	AIH组 ($n=58$)	PBS组 ($n=36$)	OS组 ($n=17$)	H 值	P 值
ALB/ $U \cdot L^{-1}$	36.0 (30.5, 39.0)	33.0 (25.6, 38.0)	34.0 (31.0, 43.0)	2.150	0.341
TBIL/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	27.6 (12.5, 76.6)	26.6 (14.7, 78.8)	28.8 (13.3, 55.3)	0.469	0.791
DBIL/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	19.6 (6.65, 70.07)	15.3 (7.5, 41.5)	13.8 (7.6, 39.5)	0.388	0.824
AST/ $U \cdot L^{-1}$	106.5 (47.25, 274.5)	65.0 (42.0, 108.0)	88.0 (39.0, 155.0)	4.331	0.115
ALT/ $U \cdot L^{-1}$	106.5 (38.0, 274.0) ^a	51.0 (31.0, 99.0)	79.0 (39.0, 123.0)	8.765	0.012
γ -GGT/ $U \cdot L^{-1}$	168.0 (73.25, 360.25)	244.0 (71.0, 359.0)	234.0 (42.0, 499.0)	0.131	0.937
ALP/ $U \cdot L^{-1}$	169.0 (110.0, 313.0)	227.0 (159.0, 441.0)	220.0 (159.0, 424.0)	7.240	0.027
CHE/ $U \cdot L^{-1}$	5 049.0 (3 684.0, 6 874.5) ^a	3 408.5 (2 540.25, 7 914.20)	4 327.0 (2 254.0, 6 177.0)	7.112	0.029
LDH/ $U \cdot L^{-1}$	426.0 (262.0, 670.0)	412.0 (217.5, 590.5)	469.0 (360.0, 539.0)	0.371	0.831

注:a, 与 PBS 组比较, $P<0.05$; b: 3 组间比较, $P<0.05$ 表 4 各组自身免疫性肝病自身免疫性抗体检测情况 ($n, \%$)

抗体	AIH组	PBS组	OS组	χ^2 值	P 值
抗核抗体	50 (82.6)	30 (83.3)	14 (82.3)	—	0.893
抗 SSA 抗体	6 (11.1)	2 (5.7)	3 (17.6)	—	0.466
抗着丝点蛋白 B 抗体	8 (14.5)	8 (22.2)	4 (23.5)	—	0.553
抗 R0-52 抗体	16 (29.1)	11 (30.6)	5 (29.4)	0.023	0.989
抗线粒体抗体 M2 型	13 (23.2)	19 (52.8)	12 (70.5)	15.598	0.000
抗线粒体抗体	9 (16.7)	9 (25.0)	7 (41.1)	4.419	0.079
抗 M2-3E 抗体	12 (25.0)	17 (47.2)	5 (29.4)	1.594	0.103
抗中性粒细胞胞浆抗体-胞浆型	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	1.000
抗中性粒细胞胞浆抗体-核周型	3 (5.8)	1 (2.7)	3 (17.6)	—	0.111
抗髓过氧化物酶抗体	2 (3.8)	2 (5.6)	2 (13.3)	—	0.446
抗核抗体核点型	4 (8.3)	2 (5.5)	2 (14.3)	—	0.468
抗核抗体核膜型	6 (12.5)	5 (13.9)	1 (7.1)	—	0.919

表 5 各组自身免疫性肝病自身免疫性抗体检测情况 ($n, \%$)

指标	AIH组 ($n=20$)	PBS组 ($n=18$)	OS组 ($n=8$)	H 值	P 值
血清补体 C3	0.87 (0.74, 1.10)	0.75 (0.57, 1.00)	1.04 (0.80, 1.30)	3.183	0.204
血清补体 C4	0.18 (0.12, 0.23)	0.18 (0.10, 0.21)	0.18 (0.16, 0.24)	0.585	0.746
免疫球蛋白 A	2.28 (2.07, 3.71)	2.81 (1.76, 3.66)	3.22 (1.79, 5.98)	0.542	0.762
免疫球蛋白 G	14.98 (12.57, 19.02)	17.70 (12.15, 19.35)	16.80 (8.69, 19.00)	0.654	0.721
免疫球蛋白 M	1.72 (0.76, 3.72)	3.32 (1.86, 5.40)	1.89 (1.09, 2.52)	5.562	0.062

2.9 影响各组自身免疫性肝病的主要危险因素 logistic 回归分析

单因素分析后,进行多因素 logistic 回归分析。多因素 logistic 回归分析中,年龄、血清生化指标(天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶及胆碱酯酶)、抗线粒体抗体 M2 型设为自变量,并分别赋值,自身免疫性肝病设为因变量,进行无序多分类 logistic 回归分析。结果显示,年龄为 PBC 组与 OS 组间危险因素,但不是 AIH 组与 OS 组间危险因素;ALT、碱性磷酸酶及抗线粒体抗体 M2 型为 AIH 组与 OS 组间危险因素,非 PBC 组与 OS 组间危险因素。3 组间无共同独立危险因素(表 6)。

表 6 以 OS 组为对照组的多因素回归分析

变量	AIH 组		PBS 组	
	OR 值	P 值	OR 值	P 值
年龄	1.002	0.196	0.990	0.004
ALT	1.000	0.007	1.000	0.630
碱性磷酸酶	0.996	0.007	1.000	0.490
胆碱酯酶	2.570	0.247	0.537	0.428
抗线粒体抗体 M2 型	0.057	0.000	0.541	0.182

3 讨 论

自身免疫性肝病病因未明,其发病机制、诊断和鉴别诊断仍是肝病领域的研究重点。对于 ALD 的诊断和鉴别诊断仍需综合分析临床症状、体征、血清生化、免疫性指标及肝脏组织学检查,并排除其他引起肝损伤的疾病。然而,本病起病隐匿,临床表现复杂多样,容易出现漏诊、误治,许多患者就诊时往往已进展至肝硬化、肝功能衰竭,甚至肝癌或胆管癌。

本研究发现 AIH、PBC 和 OS(AIH-PBC)3 组中,AIH 患者最常见,OS 组患者相对较少。自身免疫性肝病患者的年龄高峰在 42~71 岁,这与国内其他单位发表的研究数据相近^[8-9],提示当前国内 ALD 的好发年龄仍为中老年。而国外相关研究报道自身免疫性肝病有 2 个年龄高峰,一个是 10~20 岁,一个是 40~69 岁^[10],因本研究未纳入 20 岁以下的患者,故无法分析该年龄段发病情况。此外,研究结果显示 3 组患者均以女性为主。另有文献报道在 AIH 及 PBC 患者中以女性患者多见,而 PSC 患者中以男性多见^[11]。由于本研究仅收集到 1 例确诊的 PSC 患者,

故无法进行相关数据分析。对于合并有高血压、糖尿病、结缔组织疾病及近期激素类制剂使用史的患者,本研究结果显示各组间的比较并无统计学差异。文献查阅发现少数 AIH 患者系暴露于抗炎分子、抗肿瘤因子- α 单克隆抗体等药物而诱导的发病^[12-15],提示药物可能是 ALD 的危险因素。虽然本研究发现患者既往降压药、降糖药等用药史与 AIH 可能存在一定关系,但由于样本量有限及相关资料缺失,无法进行进一步研究。个人史方面,本研究发现有烟酒史的患者在各组间并无统计学差异,提示个人史可能不是 ALD 鉴别诊断的必需因素。但是,有研究认为吸烟、药物及外源性接触等环境暴露可以诱发 AIH,所以吸烟、饮酒是否为 AIH 的危险因素,有待进一步研究^[16]。患者家族遗传史在研究中虽具有统计学差异,但由于具有家族遗传史患者样本量过小,可能存在一定误差。

ALD 的整个病程中临床症状复杂多变,是鉴别诊断的难点。本研究中各组患者临床表现的比较也并未发现明显差异。因此,诊断将大大依赖于实验室检查^[17-19]。本研究结果显示 3 组自身免疫性肝病患者中,PBC 组、OS 组 ALP 较 AIH 组明显升高,ALT 及 CHE 较 AIH 组明显减低,ALT、ALP 及 CHE 在组间具有统计学差异,此间差异考虑与各类自身免疫性肝病发病机制相关。然而实际工作中发现将转氨酶应用于 ALD 的鉴别诊断仍具有一定难度。杨晋辉等^[20]报道 ALD 患者抗核抗体阳性率达 88%,而本研究发现抗核抗体阳性率达 100%,但各组间抗核抗体的表达无统计学差异。自身免疫性抗体中的抗线粒体抗体 M2 型在各组中的表达具有一定差异,可应用于 ALD 的鉴别诊断。3 组自身免疫性肝病患者体液免疫各项指标均有异常,但本研究中组间未见统计学差异。除血清学指标和自身抗体外,还有研究报道,确诊 EB 病毒及巨细胞病毒感染的时间与确诊 AIH 的时间相近,提示 EB 病毒及巨细胞病毒可能是 ALD 的危险因素^[15,21]。本研究所有 ALD 患者中,EB 病毒总感染率达 95.0%,巨细胞病毒总感染率达 82.6%,提示病毒感染与 ALD 发病密切相关。然而病毒感染在 3 组患者间占比并未发现明显统计学差异。本研究中检测的各项指标通过无序多分类 logistic 回归分析提示在 3 组自身免疫性

肝病间无独立危险因素,提示自身免疫性肝病的发展可能为数个影响因素共同作用所致。

综上所述,本研究提示年龄,血清生化指标中谷丙转氨酶、碱性磷酸酶及胆碱酯酶,自身免疫性抗体中抗线粒体抗体 M2 型及家族遗传史对 ALD 的诊断和鉴别诊断具有重要意义。吸烟、饮酒、EB 病毒及巨细胞病毒感染等因素是诱发自身免疫性肝病的高危因素,但在自身免疫性肝病各组间意义有限。本文从 ALD 起病的危险因素及鉴别诊断相关的因素着手进行分析,为实现 ALD 诊断提供一定帮助。后续研究将扩大样本量,并深入探讨 ALD 患病人群与正常人群之间的差异,以期发现更多与 ALD 发病相关的危险因素和鉴别诊断要点。

参 考 文 献

- [1] Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(6): 517-533.
- [2] Christen U, Hintermann E. Pathogens and autoimmune hepatitis[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 195(1): 35-51.
- [3] Webb GJ, Hirschfield GM. Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2016, 66: 25-39.
- [4] Fogel R, Comerford M, Chilukuri P, et al. Extrahepatic autoimmune diseases are prevalent in autoimmune hepatitis patients and their first-degree relatives: survey study[J]. Interact J Med Res, 2018, 7(2): e18.
- [5] 孙春燕, 马 雄. 《2017 年欧洲肝病学会临床实践指南: 原发性胆汁性胆管炎的诊断和管理》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10): 66-72.
- [6] Drenth JPH. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 2015, 63(4): 971-1004.
- [7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 原发性硬化性胆管炎诊断和治疗专家共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1): 23-31.
- [8] 程智玲, 南重汉, 何登明, 等. 西南地区三种自身免疫性肝病的临床特点分析[J]. 肝脏, 2014, 16(11): 832-835.
- [9] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1): 9-22.
- [10] Baven-Pronk MAMC, Biewenga M, van Silfhout JJ, et al. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2018, 9(6): 165.
- [11] Schwinge D, Schramm C. Sex-related factors in autoimmune liver diseases[J]. Springer Berlin Heidelberg, 2019, 41(2): 165-175.
- [12] deLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 194-204.
- [13] Covini G, Bredi E, Badalamenti S, et al. Autoimmune hepatitis during ledipasvir/sofosbuvir treatment of hepatitis C: a case report[J]. Hepatol Commun, 2018, 2(10): 1179-1183.
- [14] Tokio S, Yuji S, Kazuyuki I, et al. Autoimmune hepatitis following influenza virus vaccination[J]. Medicine, 2018, 97(30): e11621.
- [15] Arndtz K, Hirschfield GM. The pathogenesis of autoimmune liver disease[J]. Dig Dis, 2016, 34: 327-333.
- [16] Buechter M, Manka P, Heinemann FM, et al. Potential triggering factors of acute liver failure as a first manifestation of autoimmune hepatitis—a single center experience of 52 adult patients[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(13): 1410-1418.
- [17] 陈华宏. 自身免疫性肝病相关自身抗体谱的检测和临床意义研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(4): 535-537.
- [18] 王 炜, 孙 伟, 苏建荣. 自身免疫性肝病患者的 IgG4 水平及相关血清学指标分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(19): 2072-2075.
- [19] Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, et al. Autoantibodies in autoimmune liver disease—clinical and diagnostic relevance[J]. Front Immunol, 2018, 9: 609.
- [20] 杨晋辉, 尤丽英, 唐映梅, 等. 208 例自身免疫性肝病临床分析[J]. 临床内科杂志, 2012, 29(2): 101-104.
- [21] 江 婷. Epstein-Barr 病毒、巨细胞病毒感染与不同肝病的相关性分析及临床特征探索[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2018.

(责任编辑: 冉明会)