

•综述•

自身免疫性肝炎相关肝硬化的研究进展

陈 钰 肖 潇 马 雄

【摘要】 自身免疫性肝炎 (AIH) 是一种由自身免疫介导的慢性肝脏疾病。AIH 的临床表现多样, 约 33% 的 AIH 患者伴有肝硬化。多项研究表明, 肝硬化是影响 AIH 患者预后的独立危险因素。伴有肝硬化的 AIH 患者生存期较短且罹患肿瘤的风险较高。肝脏活体组织检查是诊断 AIH 相关肝硬化的金标准, 肝脏瞬时弹性成像检测、血清学标志物检测等可辅助诊断 AIH 相关肝硬化。对于代偿期 AIH 相关肝硬化患者, 国内外指南均推荐采取免疫抑制治疗, 接受治疗后部分患者的肝纤维化可得到逆转, 而对于失代偿期 AIH 相关肝硬化患者是否需要接受免疫抑制治疗尚存争议。该文就 AIH 相关肝硬化的研究进展作一综述。

【关键词】 自身免疫性肝炎; 肝硬化; 无创评估; 门脉高压; 免疫抑制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 03. 001

自身免疫性肝炎 (AIH) 是一种慢性自身免疫病, 全球发病率逐年升高, 亚洲人群的 AIH 年发病率约为 1.31/10 万, 患病率为 12.99/10 万^[1]。成年人及儿童均可能发病, 女性患病率显著高于男性。AIH 的发病机制尚不明确, 目前认为其发病与遗传易感性、环境、免疫功能紊乱等因素共同作用导致肝细胞受损有关^[2]。AIH 的临床表现多样且无特异性, 其起病具有慢性隐匿性或急性暴发性的特点, 部分患者初诊即为肝硬化或肝衰竭。免疫抑制治疗可延长大部分 AIH 患者的生存期, 但对于伴有肝硬化, 尤其是失代偿期 AIH 的患者, 其治疗方案尚待进一步研究。

1 AIH 相关肝硬化流行病学

AIH 起病隐匿, 约 33% 的成年 AIH 患者在确诊时已进展为肝硬化^[2-4]。AIH 患者起病时伴有肝硬化的比例存在地区差异, 南亚及东亚为 34%~76%, 中东地区为 20%~65%, 南美洲约为 55%, 南非约为 50%^[5]。一项多中心队列研究结果显示, 约 22.6% 的 AIH 患者伴有肝硬化^[6]。此外, 另有研究表明, 60~65 岁的老年 AIH 患者合并肝硬化的比例较高^[7]。AIH 患者合并肝硬化较为常见, 这受到了国内外学者的广泛关注。

基金项目: 国家自然科学基金 (82070583)

作者单位: 200001 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所

通信作者: 马雄, Email: maxiongmd@hotmail.com

2 AIH 相关肝硬化的诊断和无创评估

2.1 诊断

AIH 相关肝硬化的诊断主要包括 AIH 诊断和肝硬化诊断。AIH 诊断主要参考国际自身免疫性肝炎小组 (IAIHG) 于 1999 年修订的综合诊断积分系统^[8], 以及于 2008 年提出的 AIH 简化评分系统^[9], 结合肝脏生物化学、免疫、病理指标等进行综合判断。AIH 确诊需要根据肝脏活体组织病理检查结果进行判断, 对于伴有血小板减少、凝血功能障碍等肝脏活体组织检查禁忌证的患者, 其经皮穿刺风险较高, 可采取经颈静脉肝穿刺活体组织检查。肝硬化诊断则可根据临床表现、实验室指标、影像学表现、肝脏活体组织病理检查等进行综合判断, 但其诊断的金标准仍是肝脏活体组织病理检查中形成假小叶。

2.2 无创评估

近年来, 无创性指标由于低成本、高适用性、可重复测量等优点被广泛应用于肝纤维化和门脉高压的无创评估。对于无法进行肝脏活体组织病理检查的患者, 无创肝纤维化检测具有较高的诊断价值。肝静脉压力梯度 (HVPG) 是诊断门脉高压的金标准, HVPG 值为 5~10 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 时为轻度门脉高压, >10 mmHg 则为临床显著性门脉高压 (CSPH), CSPH 患者进展为失代偿的风险较高^[10]。然而, HVPG 检测为侵入性手段且其实施需要医疗机构具备相应的条件, 因此

探索 CSPH 的无创评估方法并预测失代偿风险具有重要的临床意义。

已有多项研究探索了采用肝脏硬度检测 (LSM) 评估 AIH 患者发生肝纤维化和肝硬化的效果。Hartl 等^[11]的研究发现, LSM 在诊断 AIH 相关肝硬化和严重肝纤维化方面具有较高的准确率, 区分有无 AIH 相关肝硬化的截断值为 16 kPa [ROC 曲线下面积 (AUC) = 0.96]。此外, 该研究结果显示在 AIH 患者免疫抑制治疗早期, 肝脏炎症反应对 LSM 的准确率有一定影响, 而经过 6 个月免疫抑制治疗后, LSM 评估肝纤维化程度的准确率较高。Janik 等^[12]的研究表明, 脾脏硬度值 (SSM) 受到肝脏炎症反应的影响较小, 对于早期活动性 AIH 患者, 可采用 LSM 联合 SSM 进行肝纤维化的无创评估。一项单中心研究发现, 对于 AIH 患者, LSM > 12.5 kPa 提示肝硬化 (AUC = 0.914)^[13]。另一项纳入了 132 例 AIH 相关肝硬化患者的多中心研究则表明, 在确诊 AIH 6 个月后, 33%~49% 的 AIH 相关肝硬化患者的 LSM 高于目前已报道的临界值, 这提示 LSM 评估 AIH 患者发生肝硬化的准确率较低。然而, 该研究中多数患者的肝硬化诊断均基于影像学表现, 而不是依据活体组织病理检查的纤维化分期结果 (仅 44 例 AIH 患者经肝脏穿刺后确诊伴有肝硬化); 此外, 71% 的 AIH 患者在接受 LSM 时已获得了生物化学缓解, 其肝纤维化程度可能已得到了一定程度的逆转^[14]。

除此以外, AST 与血小板比值指数 (APRI)、肝纤维化 4 因子指数 (FIB-4) 等是临床上常见的肝纤维化无创性指标, 在病毒性肝炎及非酒精性脂肪性肝病中获得了广泛地应用和验证。一项针对中国人群的回顾性研究检验了上述无创性指标对于 AIH 的诊断价值, 该研究结果显示, FIB-4 的诊断效能高于 APRI^[15]。另一项荟萃分析发现, 与中度肝纤维化 ($\geq F2$) 和重度肝纤维化 ($\geq F3$) 相比, FIB-4 和 APRI 识别或排除 AIH 相关肝硬化 (F4) 的效能均更高; FIB-4 的总体评估效能优于 APRI^[16]。与 APRI 和 FIB-4 相比, LSM 诊断伴有不同阶段肝纤维化的 AIH 患者均具有较高的准确率^[17]。然而, FIB-4 的测量无需专业检查设备, 具有操作简便、阴性预测值较高的特点, 可作为肝纤维化的初筛手段。经 FIB-4 评估显示伴有显著肝纤维化的 AIH 患者, 可转诊至肝病门诊进一步行肝脏瞬时弹性成像检测, 若 LSM 提示 $\geq F3$, 则可能需要进一步

行肝脏活体组织病理检查等。

Baveno VI 共识中提出了代偿期进展性慢性肝病 (cACLD) 这一概念^[18]。对于无症状的慢性肝病, 若 LSM < 10 kPa 则可排除 cACLD, 若 LSM > 15 kPa 则高度提示 cACLD。尽管 cACLD 患者无失代偿表现, 但 50%~60% 的 cACLD 患者伴有 CSPH, 20%~40% 的 cACLD 患者伴有胃食管静脉曲张, 因此需要尽早评估 cACLD 患者的门脉高压情况及失代偿风险。Abralles 等^[19]开发了基于 LSM 和血小板计数 (PLT) 的 ANTICIPATE 模型以预测 CSPH 的风险。其中 LSM ≥ 25 kPa 可确诊 CSPH (特异度 > 90%, 阳性预测值 > 90%); LSM ≤ 15 kPa 且 PLT $\geq 150 \times 10^9/L$, 可排除 CSPH (敏感度 > 90%, 阴性预测值 > 90%); 对于 LSM 处于 20~25 kPa 且 PLT < $150 \times 10^9/L$, 或 LSM 介于 15~20 kPa 且 PLT < $110 \times 10^9/L$ 的患者, 伴有 CSPH 的风险高于 60%^[18]。此外, LSM 联合 PLT 也有助于筛查高危静脉曲张患者, 可使部分慢性肝病患者无需再接受内镜筛查。Baveno VI 共识建议, 由于 LSM < 20 kPa 且 PLT > $150 \times 10^9/L$ 的慢性肝病患者食管胃静脉曲张发生出血的风险较低, 因此这类患者可免于内镜筛查^[18]。Baveno VI 共识扩展版则建议, LSM < 25 kPa 且 PLT > $110 \times 10^9/L$ 的慢性肝病患者无需再接受内镜筛查^[20]。Baveno VII 共识推荐 SSM ≤ 40 kPa 时可以避免不必要的胃镜筛查^[21]。然而, 上述条件均主要针对病毒性肝炎或酒精性肝炎相关肝硬化患者。目前仅一项多中心回顾性研究评估了 Baveno VI 共识、Baveno VI 共识扩展版、ANTICIPATE 模型在 AIH 相关肝硬化患者中的应用价值, 该研究发现应用上述截断值可使 46%~63% 的 AIH 相关肝硬化患者免于内镜检查 (阴性预测值 = 100%)^[14]。综上所述, 无创评估指标在 AIH 患者中的具体应用需要进一步探索, 尚需进一步开展关于 AIH 相关肝硬化和门脉高压无创评估的多中心前瞻性研究。

3 AIH 相关肝硬化治疗

3.1 代偿期 AIH 相关肝硬化患者的治疗

目前与 AIH 有关的指南均推荐对伴有肝硬化的 AIH 患者采取免疫抑制治疗, 其治疗方案与不伴有肝硬化的 AIH 患者相似, 即使用泼尼松 (龙) 联合硫唑嘌呤 (AZA) 作为一线治疗的标准治疗方案; 对于应答不佳或存在药物不耐受者可选用二线、三线治疗。多项临床研究也证实了 AIH 相关肝硬

化患者接受免疫抑制治疗的必要性。一项单中心回顾性研究结果显示,对于 AIH 相关肝硬化患者,未接受免疫抑制治疗者相比于接受免疫抑制治疗者发生失代偿事件、肝脏相关死亡或肝细胞癌的风险较高;与不伴有肝硬化的 AIH 患者相比,接受免疫抑制治疗的 AIH 相关肝硬化患者在完全缓解率、不完全缓解率、治疗失败率、疾病缓解率方面的差异均无统计学意义^[22]。

布地奈德由于具有肝脏首过代谢率较高、不良反应较少等特点,因此被认为是 AIH 患者的一线治疗药物,但不推荐将其用于 AIH 相关肝硬化患者的治疗。肝硬化患者常伴有门脉高压、门脉高压侧支循环形成,布地奈德会通过侧支循环直接进入体循环,从而失去其首过效应的优势。Geier 等^[23]的研究结果显示,布地奈德在 AIH 相关肝硬化患者中的肝脏代谢水平降低。因此对于肝硬化患者,门脉高压导致侧支循环形成及肝脏代谢水平降低,均可能影响布地奈德的生物利用度,同时可增高门静脉血栓形成的风险。

此外,免疫抑制剂可增高骨髓抑制的风险。部分肝硬化患者伴有脾功能亢进,常合并白细胞数量减少,因此对于服用 AZA 的患者,建议检测 *TPMT* 基因型及 *NUDT15* 基因多态性。研究表明 *NUDT15* 基因多态性与 AZA 所诱导的 AIH 相关肝硬化患者的白细胞数量减少显著相关,临床上应根据 *NUDT15* R139C 基因型调节 AZA 剂量^[24]。

3.2 失代偿期 AIH 相关肝硬化患者的治疗

目前研究多聚焦于失代偿期 AIH 相关肝硬化患者并发症的防治,但病因治疗仍然是治疗的关键。对于失代偿期 AIH 相关肝硬化患者是否需要接受免疫抑制治疗仍然存在争议。2015 年欧洲肝病学会指南指出,除非患者肝脏的炎症反应等级较高,否则不推荐失代偿期 AIH 相关肝硬化患者接受免疫抑制治疗^[4]。2020 年美国肝病研究学会指南则未对失代偿期 AIH 相关肝硬化患者是否需要接受免疫抑制治疗作出明确说明^[3]。2021 年亚太肝病研究学会指南指出失代偿期 AIH 相关肝硬化患者可以接受糖皮质激素治疗。目前评估失代偿期 AIH 相关肝硬化患者治疗效果的临床研究较少^[2]。一项纳入了 82 例失代偿期 AIH 相关肝硬化患者的回顾性研究表明,免疫抑制治疗组中有 40 例恢复至代偿状态,15 例仍处于失代偿期,9 例发生肝脏相关死亡或肝移植;未接受免疫抑制治疗

组中有 9 例处于失代偿期,9 例发生不良结局,2 组无移植生存率的差异有统计学意义。该研究结果提示,免疫抑制治疗可延长失代偿期 AIH 相关肝硬化患者的生存期,且可根据患者接受治疗后第 7 天总胆红素的下降幅度预测患者预后^[25]。另一项研究也得出了相似结论,该研究发现在接受小剂量糖皮质激素治疗后,无腹水或有少量腹水的 AIH 相关肝硬化患者的预后与代偿期 AIH 患者相当^[26]。尽管已有临床研究及指南表明激素治疗对失代偿期 AIH 相关肝硬化患者预后有益,但在使用激素后患者发生感染、血糖升高等不良反应的风险也相应增高。上述 2 项研究均发现,失代偿期 AIH 相关肝硬化患者经糖皮质激素治疗后发生感染的风险较高,这也是失代偿期患者死亡或者需接受肝移植的常见诱因^[25-26]。

目前尚无特异性治疗手段治疗失代偿期 AIH 相关肝硬化患者的并发症,其治疗方式与由其他病因所引起的肝硬化相关并发症的处理方法类似。对于合并内科治疗无效的并发症、终末期肝病模型评分 ≥ 15 分、出现急性肝衰竭的失代偿期 AIH 相关肝硬化患者,可以考虑肝移植^[27]。

因此,对于活动性早期失代偿期 AIH 相关肝硬化患者(无肝性脑病、顽固性腹水或细菌性腹膜炎等),可以在预防并发症的基础上使用小剂量糖皮质激素(一般剂量为 15~20 mg/d),而在疾病好转后则迅速减量至维持剂量(一般剂量为 5.0~7.5 mg/d),期间须密切监测感染的发生。

4 AIH 相关肝硬化预后

对于 AIH 患者若伴有肝硬化是否会缩短其生存期存在争议。早期研究表明,伴有与不伴有肝硬化的 AIH 患者的生存期差异无统计学意义,且 2 组患者对免疫抑制治疗的应答情况相当^[28-29]。然而,近年来的研究却发现,肝硬化是影响 AIH 预后的独立危险因素,伴有肝硬化的 AIH 患者生存期缩短^[30-35]且发生恶性肿瘤的风险增高^[36-37]。尽管肝硬化对 AIH 患者的生存期存在潜在影响,但也有研究发现,经免疫抑制治疗后,部分 AIH 相关肝硬化患者肝脏纤维化可得到逆转^[38-40]。部分失代偿期肝硬化患者经病因治疗后可降低其进一步发生失代偿和死亡的风险^[41],患者预后得以改善,甚至存在再代偿的可能^[21,42]。因此,AIH 相关肝硬化的早期诊断及治疗非常重要。目前关于影响 AIH 相关肝硬化患者预后因素的研究数量较少,

构建 AIH 相关肝硬化患者结局的预后早期预测模型是未来研究的重点。

5 小结与展望

部分 AIH 患者伴有肝硬化, 目前多项研究表明肝硬化是影响 AIH 患者预后的独立危险因素, 因此尽早诊断和治疗具有重要意义。尽管肝脏活体组织病理检查是诊断 AIH 相关肝硬化的金标准, 但是 LSM、FIB-4、APRI 等肝纤维化无创性指标已被广泛应用。对于肝硬化患者, 还可通过 LSM 联合 PLT 尽早识别 CSPH, 预测失代偿风险。对于代偿期 AIH 相关肝硬化患者推荐采取免疫抑制治疗, 经治疗后部分患者的肝纤维化可以得到逆转; 而对于失代偿期 AIH 相关肝硬化患者, 则需要综合考虑接受免疫抑制治疗的获益和风险。关于 AIH 相关肝硬化患者的临床研究数量不断增加, 但仍需进一步探索该病的特异性诊断方法、治疗方案及预后评估手段。

参考文献

- 1 Lv T, Li M, Zeng N, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(10): 1676-1684.
- 2 Wang G, Tanaka A, Zhao H, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2): 223-257.
- 3 Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 671-722.
- 4 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(4): 971-1004.
- 5 Trivedi PJ, Hirschfield GM. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases[J]. *Gut*, 2021, 70(10): 1989-2003.
- 6 Li Y, Yan L, Wang R, et al. Serum immunoglobulin G levels predict biochemical and histological remission of autoimmune hepatitis type 1: a single-center experience and literature review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 62(2): 292-300.
- 7 Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(2): 117-124.
- 8 Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 1999, 31(5): 929-938.
- 9 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2008, 48(1): 169-176.
- 10 Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 310-335.
- 11 Hartl J, Denzer U, Ehlken H, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 769-775.
- 12 Janik MK, Kruk B, Szczepankiewicz B, et al. Measurement of liver and spleen stiffness as complementary methods for assessment of liver fibrosis in autoimmune hepatitis[J]. *Liver Int*, 2021, 41(2): 348-356.
- 13 Xu Q, Sheng L, Bao H, et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(3): 639-644.
- 14 Llovet LP, Gratacós-Ginès J, Téllez L, et al. Noninvasive prediction of outcomes in autoimmune hepatitis-related cirrhosis[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(6): 1392-1402.
- 15 Zeng T, Yu J, Tan L, et al. Noninvasive indices for monitoring disease course in Chinese patients with autoimmune hepatitis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 486: 135-141.
- 16 Dong B, Chen Y, Lyu G, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis: a meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 892454.
- 17 Guo L, Zheng L, Hu L, et al. Transient elastography (FibroScan) performs better than non-invasive markers in assessing liver fibrosis and cirrhosis in autoimmune hepatitis patients[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5106-5112.
- 18 de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 743-752.
- 19 Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study[J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 2173-2184.
- 20 Augustin S, Pons M, Maurice JB, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease [J]. *Hepatology*, 2017, 66(6): 1980-1988.
- 21 de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 959-974.
- 22 Li YN, Ma H, Zhou L, et al. Autoimmune hepatitis-related cirrhosis: clinical features and effectiveness of immunosuppressive treatment in Chinese patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(20): 2434-2440.
- 23 Geier A, Gartung C, Dietrich CG, et al. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(12): 2681-

- 2685.
- 24 Fan X, Yin D, Men R, et al. NUDT15 polymorphism confer increased susceptibility to thiopurine-induced leukopenia in patients with autoimmune hepatitis and related cirrhosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 346.
- 25 Wang Z, Sheng L, Yang Y, et al. The management of autoimmune hepatitis patients with decompensated cirrhosis: real-world experience and a comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(3): 424-435.
- 26 Sharma S, Agarwal S, Kaushal K, et al. Presence and type of decompensation affects outcomes in autoimmune hepatitis upon treatment with corticosteroids[J]. *JGH Open*, 2020, 5(1): 81-90.
- 27 Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1144-1165.
- 28 Roberts SK, Thorneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis[J]. *Gastroenterology*, 1996, 110(3): 848-857.
- 29 Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, et al. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study[J]. *Hepatology*, 2013, 57(6): 2399-2406.
- 30 Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome[J]. *Hepatology*, 2005, 42(1): 53-62.
- 31 Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, et al. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(1): 140-147.
- 32 Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(7): 1980-1989.
- 33 van den Brand FF, van der Veen KS, de Boer YS, et al. Increased mortality among patients with vs without cirrhosis and autoimmune hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(5): 940-947. e2.
- 34 Sharma R, Verna EC, Söderling J, et al. Increased mortality risk in autoimmune hepatitis: a nationwide population-based cohort study with histopathology[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(12): 2636-2647. e13.
- 35 Biewenga M, Verhelst X, Baven-Pronk M, et al. Aminotransferases during treatment predict long-term survival in patients with autoimmune hepatitis type 1: a landmark analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(8): 1776-1783. e4.
- 36 Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(3): 612-617.
- 37 Jensen MD, Jepsen P, Vilstrup H, et al. Increased cancer risk in autoimmune hepatitis: a Danish nationwide cohort study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(1): 129-137.
- 38 Schvarcz R, Glaumann H, Weiland O. Survival and histological resolution of fibrosis in patients with autoimmune chronic active hepatitis[J]. *J Hepatol*, 1993, 18(1): 15-23.
- 39 Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis[J]. *Ann Intern Med*, 1997, 127(11): 981-985.
- 40 Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2004, 40(4): 646-652.
- 41 Tonon M, Balcar L, Semmler G, et al. Etiological cure prevents further decompensation and mortality in cirrhotic patients with ascites as the single first decompensating event[J]. *Hepatology*, 2023, 78(4): 1149-1158.
- 42 Wang Q, Zhao H, Deng Y, et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1564-1572.

(收稿日期 : 2023-08-03)

(本文编辑 : 严靖)