

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.11.10

原发性胆汁性胆管炎的诊断和预后研究进展*

杨敏,张钧(浙江大学医学院附属邵逸夫医院检验科,浙江省医学精准检验与监测研究实验室,杭州 330016)

摘要:原发性胆汁性胆管炎是典型的自身免疫性肝病,患者具有胆汁淤积的临床症状,血清中存在特异的抗线粒体抗体及其他生化指标的升高。近年来提出该病新的发病机制,国内外诊疗指南不断更新,新的生物标志物也逐步发现,相关的预后模型也在不断发展。该文主要从以上几个方面作一综述。

关键词:原发性胆汁性胆管炎;自身免疫性肝病;诊断;标志物;预后

中图分类号:R446.6

文献标志码:A

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是常见的胆汁淤积性自身免疫性肝病,因机体对线粒体内膜丙酮酸脱氢酶复合体(pyruvate dehydrogenase complex, PDC)的E2亚基产生免疫应答,引起肝内中小胆管非化脓性炎症,最终导致肝纤维化甚至肝衰竭。PBC患者临床症状有高度异质性,主要表现为瘙痒、乏力、黄疸等,严重者可出现肝功能失代偿。血清学特征为抗线粒体抗体(anti-mitochondrial Antibodies, AMA)或AMA-M2亚基阳性,同时伴有碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等指标升高。随着对疾病认识不断加深,加之自身抗体检测技术的发展和普及,PBC总体发病率呈逐年上升的趋势。据估计每年全球至少有将近10万人新诊断为PBC,40岁以上女性中PBC患者达1%以上^[1]。目前PBC患者极少数发展成终末期肝病,这主要得益于确诊时间的提前和新型治疗药物的研发,使患者临床症状得到及时、有效的控制,延缓了疾病进展,而该病也从“原发性胆汁性肝硬化”更名为“原发性胆汁性胆管炎”^[2]。由此可见,合适的诊断标志物和风险分层方法,对及早明确患者诊断,准确评估风险,合理判断预后,采取相应的干预措施,改善患者临床结局至关重要。

1 发病机制

PBC的发病机制复杂,普遍认为环境因素的诱导、明显的遗传倾向性、各类非编码RNA的调控引起的表观遗传学改变以及自身免疫应答紊乱等一系列因素共同作用于肝内胆管上皮细胞,最终导致疾病的发生、发展^[3]。

1.1 环境、遗传因素 特定的环境暴露(如反复感染、生物制剂应用等)可通过打破自身耐受、分子模拟等机制诱导PBC的发生,如大肠埃希菌引起的尿路感染可通过细菌和人体的PDC-E2抗原间的分子模拟作用,增加机体罹患PBC的风险^[4]。全基因组关联分析发现,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)Ⅱ类抗原、*IL-12A*、*IL-12RB2*等

基因存在PBC遗传易感相关的多个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点^[5-6]。PBC全X染色体关联研究发现,*OTUD5*、*GRIPAP1*基因内rs3027490、rs7059064位点与其显著相关^[7]。目前,关于PBC自身抗体的全基因组关联分析(genome wide association study, GWAS)研究表明,HLAⅡ类基因编码的氨基酸与抗核斑点蛋白(speckled protein 100, sp100)抗体的产生有关^[8]。

1.2 免疫及胆管上皮细胞因素 PBC患者唯独针对胆管上皮细胞的线粒体产生抗体,可能的机制为胆管上皮细胞管腔面顶膜上的Cl⁻/HCO₃⁻交换蛋白(anion exchanger 2, AE2)表达下调,HCO₃⁻分泌减少,激活可溶性腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, sAC)促进细胞凋亡;线粒体自噬受损,导致PDC-E2抗原不断富集,抗原递呈增强,从而产生特征性的AMA^[9]。外周辅助T细胞(peripheral helper T-cells, Tph)是新确定的Th细胞亚群,能促进炎症组织中B细胞的分化和抗体的产生。研究显示PBC患者Tph细胞数量增加,其活化状态与PBC的严重程度有关,Tph或可作为评估PBC进展的标志物,并有望成为PBC患者未来的治疗靶点^[10]。另有研究发现,细胞自噬在PBC中可能也发挥重要作用。B细胞的高水平自噬是合成和分泌IgM的重要因素;促纤维化细胞因子通过降低肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)自噬影响I型胶原的增加,促进肝纤维化的发生;增强HSC的自噬功能或许可以延缓肝纤维化进程^[11]。

1.3 非编码RNA及表观遗传因素 Banales等^[12]研究发现,miR-506表达水平在PBC患者肝组织中升高,异常表达的miR-506可结合于mRNA的3'端非翻译区并下调AE2表达;miR-506基因位于X染色体,或许也与该病女性多发有一定相关性。MicroRNA-34a通过调节转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)/smad信号通路,促进PBC患者上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及肝纤维化^[13]。Wasik等^[14]发现在AMA阴性的PBC

* 基金项目:浙江省自然科学基金青年基金项目(LQ21H200004)。

作者简介:杨敏,1989年生,女,硕士,主管技师,研究方向:自身免疫性肝病的基础与临床研究。

通信作者:张钧,教授,博士研究生导师,E-mail:jameszhang2000@zju.edu.cn。

患者中,miR-21 和 miR-150 的表达水平上调,下游靶基因表达下调,并在肝纤维化进展中发挥作用。笔者课题组前期通过表达谱芯片技术,初步发现了 PBC 中差异表达的 lncRNA LOC441461 可能通过结合多梳蛋白抑制性复合物 PRC 2,下调 *NR4A3* 基因的表达,进一步引起下游靶基因 *FOXP3* 的表达下调^[15]。腺苷甲硫氨酸可通过其抗氧化作用,增加蛋白质的谷胱甘肽化水平,降低患者体内 AMA 滴度,改善肝功能生化指标。这些发现也为 PBC 发病的分子机制提供了新的见解,并提示其潜在的治疗价值^[16]。

2 临床指南与诊断标志物

随着新型诊断实验和技术的发展和对 PBC 致病机理认识的加深,国内外专家对先前的诊疗指南进行了修订(表 1)。国内指南《原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)》中虽提及可将 sp100、gp210 抗体等作为 AMA 阴性 PBC 患者的重要诊断标志物,但并未

将二者纳入最终的诊断标准中^[17]。而国外 2 个指南《EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis (2017)》和《Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases》则明确了这些抗体的诊断价值^[18-19]。目前 3 个指南均不推荐对可疑 PBC 患者常规行肝组织活检,除非 AMA 及其他 PBC 特异性抗核抗体阴性,且高度怀疑患者合并自身免疫性肝炎或者非酒精性肝炎。此外,欧洲和国内的指南也明确指出,仅 AMA 阳性而血清肝功能及酶学指标正常的患者,不足以诊断 PBC。但临床中经常可见 AMA 阳性或呈典型 PBC 抗核抗体核型的患者血清 ALP 正常,对此类患者的管理也向目前的指南提出了一定的挑战^[20]。针对此类患者,建议临床定期随访,动态监测肝功能状态[ALP、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -glutamyl-transferase, GGT)、胆红素等]并进行评估,以便做到早诊断、早干预。

表 1 国内外 PBC 最新诊疗指南对比

临床指南名称	来源	诊断标准
原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)	中华医学会肝病学、消化病学、感染病学分会	①反映胆汁淤积的指标如 ALP 升高;②血清 AMA 或 AMA-M2 阳性;③肝脏组织病理学表现符合 PBC。符合以上 3 项标准中的 2 项即可诊断。
EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis(2017)	欧洲肝脏病学会	①在排除全身系统性疾病后,胆汁淤积患者血清 ALP 升高,AMA 滴度>1:40 即可诊断 PBC;②对于 AMA 阴性的患者,如存在胆汁淤积症状和特异的荧光模型(如核点型或核膜型)或 ELISA 或免疫印迹法显示抗 sp100 或 gp210 抗体阳性,也可诊断 PBC;③ EASL 不推荐肝组织活检,除非 PBC 特异性抗体阴性,或怀疑患者合并自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪肝和其他合并症。
Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases	美国肝脏病学会	①生化检查结果提示 ALP 升高;②AMA 阳性,或 AMA 阴性时其他 PBC 特异性自身抗体(如 sp100、gp210)阳性;③组织病理学证据提示非化脓性破坏性胆管炎和小叶间胆管损伤。满足以上 3 项标准中的 2 项即可诊断。

近年来,许多临床研究也发现了一些新的诊断标志物。Mu 等^[21]运用多重免疫分析法研究 PBC 患者的血清趋化因子谱,发现绝大多数趋化因子水平平均高于健康对照组,且在 PBC 进程中不断上升。对于 AMA 阴性 PBC 患者,血清 IL-31 诊断 PBC 的 ROC 曲线下面积可达 0.900,敏感性为 87.5%,特异性为 83.9%,且与 PBC 的纤维化进展呈负相关^[22]。Hayashi 等^[23]发现血清中高水平的 Gas6 和 Axl 与组织学分期密切相关,Gas6/清蛋白比值和 Axl/清蛋白比值在诊断晚期 PBC 时具有较高的 ROC 曲线下面积,或可作为非侵入性检查的替代指标。Vesterhus 等^[24]首次研究了 PBC、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)和自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)患者的血清细胞外基质(extracellular matrix, ECM)谱,结果发现与 AIH 和 PSC 相比,PBC 患者绝大多数 ECM 标志物表达增加,且与熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗反应呈负相关。还有研究者利用斑点印迹法探索 AMA 亚基(PDC-E2、BCOADC-E2、OGDC-E2 及天然的 M2 亚基 nPDC)阳性个数对 PBC 的诊断价值,发现 AMA 亚基的个数比特异的靶抗原位点更有意义;与 1 种亚基阳性相比,2 种、3 种和 4 种亚基阳性分别使 PBC 优势比(odds ratio, OR)增加了 2.05、4.63

和 21.53^[25]。抗己糖激酶(anti-hexokinase 1, HK1)和抗 kelch 样 12(anti-kelch-like 12, KLHL12)抗体已被鉴定为 PBC 患者的 2 个重要生物标志物:AMA 阳性和阴性的 PBC 患者中,抗 HK1 抗体的阳性率分别为 44.7%和 33.3%,而抗 KLHL12 抗体阳性率分别为 41.2%和 22.2%;这 2 种抗体阳性的患者血清 ALP、GGT、胆红素水平平均高于阴性患者,与疾病的严重程度相关^[26]。此外,血浆蛋白和非编码 RNA 分子或许也可作为 PBC 诊断和分期的生物标志物。Dong 等^[27]发现血浆 S100 钙结合蛋白 A6(S100 A6)、LINC00312、LINC00472 在 PBC 中表达上调,LINC01257 表达下调,这 4 个基因作为诊断标志物的 ROC 曲线下面积分别为 0.759、0.729、0.694 和 0.715,而作为 PBC 疾病分期的标志物 ROC 曲线下面积分别为 0.666、0.661、0.839 和 0.554。利用高通量凝集素微阵列芯片研究 PBC 患者及各种自身抗体阳性的 PBC 亚组之间的差异,发现与对照组相比,PBC 患者血清 IgG 唾液酸聚糖水平升高;而在 PBC 亚组中,与 AMA-M2 阴性组相比,M2 阳性 PBC 患者甘露糖和半乳糖水平降低;抗磷脂抗体阳性患者甘露糖水平降低;抗 sp100 阳性患者 IgG N-乙酰半乳糖胺和岩藻糖水平降低;而抗 gp210 阳性患者半乳糖水平升高;不同自身抗体阳性的 PBC 患者表现出不

同的聚糖谱,提示糖基化水平的改变可能与疾病的发生发展有关,也为发现新的标志物提供方向^[28]。使用 16S rRNA 测序和核磁共振波谱法测定 PBC 患者粪便微生物菌群和短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs),发现晚期患者粪乙酸和 SCFAs 含量较高,菌群 alpha 多样性降低,Weisella 增加,群落组成明显不同,提示肠道菌群和代谢产物可能在 PBC 进展中发挥作用^[29]。

3 风险分层与预后模型

UDCA 可以改善患者的肝功能生化指标,延缓肝纤维化进展,是目前治疗 PBC 的标准方法。然而,部分患者对 UDCA 的反应却并不理想。确定 UDCA 是否对患者有效非常有必要,因为治疗的反应性决定了疾病转归^[30]。已有的几个 UDCA 应答标准,均是基于生化指标的分层方法,包括:Barcelona、Paris I、Rotterdam、Toronto 和 Paris II 标准等(表 2)。大部分方法是根据 UDCA 治疗 1 年后 ALP、GGT、清蛋白或胆红素的变化进行判断。

表 2 PBC 患者对 UDCA 治疗应答的评价方法

定性评价方法	评价时间 (月)	生化应答的定义标准
Barcelona, 2006	12	ALP 降低 \geq 40%,或 ALP 正常
Paris I, 2008	12	ALP \leq 3 \times ULN, AST \leq 2 \times ULN, 胆红素正常
Rotterdam, 2009	12	治疗后胆红素和(或)清蛋白正常
Ehime, 2009	6	GGT 降低 \geq 70%,或 GGT 正常
Toronto, 2010	24	ALP \leq 1.67 \times ULN
Paris II, 2011	12	ALP \leq 1.5 \times ULN, 或 AST \leq 1.5 \times ULN, 胆红素正常
Lammers, 2014	12	ALP \leq 2 \times ULN 和(或)胆红素正常

注:ALP,碱性磷酸酶;ULN,正常值上限;AST,天门冬氨酸氨基转移酶。

2017 年 EASL 指南阐述了 PBC 患者风险分层的方法及意义,并推荐使用危险评分系统(如 GLOBE 和 UK-PBC),以确定患者未来发生晚期肝病和并发症的风险。2 个模型均来自大样本的队列研究,并结合了 UDCA 反应指标和肝病分期特征,在内部验证试验中均表现优异。而最新的 2 项多中心研究通过比较 Kaplan-Meier 分析中的预测生存期和实际生存期,来评估 Mayo 风险评分(MRS, 1989 和 1994)、UK-PBC 评分和 GLOBE 评分的预后价值:共纳入 1 100 例 UDCA 治疗的 PBC 患者,1 年后,UK-PBC 评分的一致性统计量为 0.74(95%CI:0.67~0.80),MRS(1989 和 1994)为 0.76(95%CI:0.72~0.81),GLOBE 评分为 0.80(95%CI:0.76~0.84);GLOBE 评分表现出优越的区分性能,但三者差异并无统计学意义;所有 PBC 预后评分均显示出对肝移植或死亡具有良好的预测准确性,且明显优于传统的定性评价方法^[31-32]。

Murillo Perez 等^[33]使用年龄(A)、胆红素(B)和 ALP(A),开发了一种简化的非专家级人员 PBC 分层工具(“ABA”),以帮助 PBC 患者选择合适的护理方法。与传统应用生化指标进行分层的方法比较,“ABA”更有助于年轻患者的风险识别。一项来自日本的研究使用时间依赖的

ROC 分析比较清蛋白-胆红素(ALBI)评分的预测性能,发现 ALBI 评分在观察开始后 2 年内 ROC 曲线下面积最高;超过 2 年,Mayo 评分对死亡率和肝移植有更好的预后能力^[34]。来自英国 PBC 队列的靶向多重验证蛋白质组学研究发现,未经治疗的 PBC 患者(68 例)呈现出炎症蛋白组,而 UDCA 治疗患者(416 例)炎症蛋白组的规模减少。接受 UDCA 治疗的患者差异表达的 19 种蛋白质中有 6 种与趋化因子密切相关。使用血清 CXCL11 和 CCL20 水平作为应答状态的标志物,ROC 曲线下面积可达 0.91(95%CI:0.83~0.91)。UDCA 应答不足的患者血清趋化因子升高,推测胆道上皮细胞释放的趋化因子可能在高危患者致病中发挥重要作用,其作为识别高危患者的生物标志物还有待前瞻性研究进一步确认^[35]。

4 总结与展望

基于质谱技术、芯片技术、大数据平台和人工智能技术的应用,以及单中心、多中心研究的发展,更多的遗传和分子免疫学机制在 PBC 中被阐明,涌现出许多潜在的与病理生理过程密切相关的新标志物,并纳入到未来的预后评分系统中。与此同时,研究人员也可以运用合适的算法,探索和挖掘目前已有的常规检测指标在 PBC 诊断和预后中的价值。早期诊断和正确的风险分层不仅可以使低风险的 PBC 患者得到更为规范的治疗,而且可根据患者的特征将高风险者纳入到相应的临床研究中,使他们从这些设计精良的研究中获益。由剑桥大学与 UK-PBC 团队共同研发的评分系统可下载至电脑端使用,对患者进行风险分层、预后评估也将更加便捷。此外,机器学习和神经网络等方法的创新,也将进一步提高预测模型的准确性。这些高度优化的模型将指导临床管理,最终造福 PBC 患者。

5 参考文献

- [1] Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, et al. Primary biliary cholangitis [J]. Lancet, 2020, 396(10266): 1915-1926.
- [2] Tanaka A, Takikawa H, Mochida S, et al. Changing nomenclature for PBC from “primary biliary cirrhosis” to “primary biliary cholangitis” [J]. J Gastroenterol, 2016, 51(7): 748-749.
- [3] Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(2): 93-110.
- [4] Lleo A, Leung PSC, Hirschfield GM, et al. The pathogenesis of primary biliary cholangitis: a comprehensive review [J]. Semin Liver Dis, 2020, 40(1): 34-48.
- [5] Li YN, Liu X, Wang Y, et al. Novel HLA-DRB1 alleles contribute risk for disease susceptibility in primary biliary cholangitis [J]. Dig Liver Dis, 2021;S1590-8658(21)00196-1.
- [6] Prieto J, Banales JM, Medina JF. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2021, 37(2): 91-98.
- [7] Asselta R, Paroboschi EM, Gerussi A, et al. X chromosome contribution to the genetic architecture of primary biliary cholangitis [J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2483-2495.e26.
- [8] Wang C, Zheng X, Jiang P, et al. Genome-wide association studies

- of specific antinuclear autoantibody subphenotypes in primary biliary cholangitis[J]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 294-307.
- [9] Sasaki M, Sato Y, Nakanuma Y. An impaired biliary bicarbonate umbrella may be involved in dysregulated autophagy in primary biliary cholangitis[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(6): 745-754.
- [10] Yong L, Chunyan W, Yan Y, *et al.* Expanded circulating peripheral helper T cells in primary biliary cholangitis: Tph cells in PBC[J]. *Mol Immunol*, 2021, 131: 44-50.
- [11] Lian C, Zhao Y, Sun J, *et al.* Role of cell autophagy in the generation of IgM and hepatic fibrosis in primary biliary cholangitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(11): 3499-3506.
- [12] Banales JM, Sáez E, Uriz M, *et al.* Up-regulation of microRNA 506 leads to decreased Cl⁻/HCO₃⁻ anion exchanger 2 expression in biliary epithelium of patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2012, 56(2): 687-697.
- [13] Pan Y, Wang J, He L, *et al.* MicroRNA-34a promotes EMT and liver fibrosis in primary biliary cholangitis by regulating TGF-β1/smud pathway[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6890423.
- [14] Wasik U, Kempinska-Podhorodecka A, Bogdanos DP, *et al.* Enhanced expression of miR-21 and miR-150 is a feature of anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 8.
- [15] 杨敏, 张钧, 仲人前. 原发性胆汁性肝硬化患者 lncRNA 表达谱芯片分析及功能研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(5): 374-379.
- [16] Kilanczyk E, Banales JM, Wunsch E, *et al.* S-adenosyl-L-methionine (SAME) halts the autoimmune response in patients with primary biliary cholangitis (PBC) via antioxidant and S-glutathionylation processes in cholangiocytes[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(11): 165895.
- [17] 陈成伟, 成军, 窦晓光, 等. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1980-1988.
- [18] European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 145-172.
- [19] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, *et al.* Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 394-419.
- [20] Terziroli Beretta-Piccoli B, Stimimann G, Mertens J, *et al.* Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: a neglected clinical entity challenging current guidelines[J]. *J Autoimmun*, 2021, 116: 102578.
- [21] Mu N, Lin F, Jiang Z, *et al.* Characteristics of serum chemokine profile in primary biliary cholangitis[J]. *Cytokine*, 2020, 136: 155291.
- [22] Mu N, Lin F, Jiang Z, *et al.* Implication of increased serum IL-31 for primary biliary cholangitis[J]. *Immunol Invest*, 2021, 50(6): 662-670.
- [23] Hayashi M, Abe K, Fujita M, *et al.* Serum Gas6 and Axl as non-invasive biomarkers of advanced histological stage in primary biliary cholangitis[J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(12): 1337-1346.
- [24] Vesterhus M, Nielsen MJ, Hov JR, *et al.* Comprehensive assessment of ECM turnover using serum biomarkers establishes PBC as a high-turnover autoimmune liver disease[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(1): 100178.
- [25] Poyatos E, Morandeira F, Climent J, *et al.* Detection of anti-mitochondrial 2-oxoacid dehydrogenase complex subunit's antibodies for the diagnosis of primary biliary cholangitis[J]. *Clin Immunol*, 2021: 108749.
- [26] Liu ZY, Xu LS, Liu B. Detection of anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1 antibodies in primary biliary cholangitis patients in China[J]. *Revista Espanola De Enfermedades Dig*, 2021, 113(8): 585-590.
- [27] Dong XH, Dai D, Yang ZD, *et al.* S100 calcium binding protein A6 and associated long noncoding ribonucleic acids as biomarkers in the diagnosis and staging of primary biliary cholangitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(17): 1973-1992.
- [28] Zeng X, Li S, Tang S, *et al.* Changes of serum IgG glycosylation patterns in primary biliary cholangitis patients[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 669137.
- [29] Lammert C, Shin AS, Xu HP, *et al.* Short-chain fatty acid and fecal microbiota profiles are linked to fibrosis in primary biliary cholangitis[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2021, 368(6): fnab038.
- [30] Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, *et al.* Diagnosis and management of primary biliary cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1): 48-63.
- [31] Efe C, Taşçılar K, Henriksson I, *et al.* Validation of risk scoring systems in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(7): 1101-1108.
- [32] Goet JC, Murillo Perez CF, Harms MH, *et al.* A comparison of prognostic scores (mayo, UK-PBC, and GLOBE) in primary biliary cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(7): 1514-1522.
- [33] Murillo Perez CF, Gulamhusein A, Carbone M, *et al.* Simplified care-pathway selection for nonspecialist practice[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020. DOI:10.1097/meg.0000000000002029.
- [34] Ito T, Ishigami M, Morooka H, *et al.* The albumin-bilirubin score as a predictor of outcomes in Japanese patients with PBC: an analysis using time-dependent ROC[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17812.
- [35] Barron-Millar B, Ogle L, Mellis G, *et al.* The serum proteome and ursodeoxycholic acid response in primary biliary cholangitis[J]. *Hepatology*, 2021. DOI: 10.1002/hep.32011.

(收稿日期:2021-07-12)

(本文编辑:刘群)