

风湿性疾病肝脏受累的诊断与治疗

阙子媛, 孟繁星, 刘春桐, 刘燕鹰, 齐海宇

首都医科大学附属北京友谊医院风湿科, 北京 100050

通信作者: 齐海宇, qihaiyu789@126.com (ORCID: 0009-0009-2915-1615)

摘要: 风湿性疾病是一类慢性、炎症性自身免疫性疾病,可累及多个器官及系统。临床中风湿病患者在病程中大多表现为无症状肝功能异常,病因与风湿性疾病本身、药物、代谢、病毒或合并其他慢性肝病有关。免疫介导的炎症反应在风湿病肝脏受累(包括肝细胞损伤、肝内血管病变、肝纤维化)中发挥重要作用。本文对风湿性疾病相关肝脏受累的临床特征及诊治要点进行探讨,以提高相关专科医生对该病的认识。

关键词: 风湿性疾病; 肝脏受累; 诊断; 治疗学

基金项目: 北京自然科学基金面上项目(7222039, 7232029)

Diagnosis and treatment of liver involvement secondary to rheumatic diseases

QUE Ziyuan, MENG Fanxing, LIU Chuntong, LIU Yanying, QI Haiyu

Department of Rheumatology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: QI Haiyu, qihaiyu789@126.com (ORCID: 0009-0009-2915-1615)

Abstract: Rheumatic diseases are chronic inflammatory autoimmune diseases that can affect multiple organs and systems. In clinical practice, most patients with rheumatic diseases present with asymptomatic liver function abnormalities during the course of the disease, and the etiology of such diseases may be associated with the rheumatic disease itself, medications, metabolism, viruses, or the presence of other chronic liver diseases. Immune-mediated inflammatory responses play a significant role in liver involvement (including hepatocyte injury, intrahepatic vascular lesions, and hepatic fibrosis) in rheumatic diseases. This article discusses the clinical features and management of liver involvement secondary to rheumatic diseases, in order to enhance the understanding of this condition among specialists in related fields.

Key words: Rheumatic Diseases; Liver Involvement; Diagnosis; Therapeutics

Research funding: General Program of Beijing Natural Science Foundation (7222039, 7232029)

风湿性疾病是一类慢性、炎症性、自身免疫性疾病,可影响多个器官,其中肝脏是受累靶器官之一。风湿病继发肝损伤或合并自身免疫性肝病均可出现肝功能异常,二者在症状、血清学、影像学方面高度相似,为临床鉴别诊断及治疗带来一定挑战。此外,风湿病患者服用非甾体抗炎药、免疫抑制剂等抗风湿药物,或合并肝炎病毒感染、代谢相关肝病亦可导致肝功能异常,通过停用肝损伤药物、抗病毒治疗、干预生活方式、采取特殊治疗等措施后肝功能可恢复。本文针对以下风湿性疾病,包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、

系统性硬化症、类风湿关节炎、干燥综合征、系统性血管炎、特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)、成人Still病(adult-onset Still's disease, AOSD)、IgG4相关疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)等肝脏受累表现及临床诊治思路综述如下。

1 风湿性疾病继发肝脏受累

1.1 SLE肝脏受累

1.1.1 临床表现和诊断 多系统受累表现和免疫学异常(特别是抗核抗体阳性)是SLE的主要特点,肝脏并不

作为SLE的主要靶器官,在SLE诊断中也不作为诊断条件之一,但临床中常见肝功能异常的SLE患者,大多无明显症状,部分可出现乏力、食欲不振、恶心、呕吐等非特异性症状,少数可出现黄疸、肝脾肿大等^[1-2]。肝功能指标异常可表现为ALT、AST水平升高,有研究也提示胆红素、ALP、GGT水平升高^[1]。

SLE本身所致肝炎(狼疮性肝炎)与SLE重叠自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)在临床表现、血清学、组织学及治疗效果方面表现不同,因此在临床上需重视两者的鉴别诊断。狼疮性肝炎常表现为肝功能轻度异常,与SLE活动相关^[3],常伴有SLE其他系统表现,如面部红斑、关节痛、口腔溃疡、蛋白尿等。而SLE重叠AIH时肝脏症状更突出,如明显乏力、食欲减退、黄疸、肝脾肿大较常见。血清学上,前者ALT、AST、球蛋白轻度升高,以抗核抗体、抗双链DNA抗体、抗Sm抗体等SLE相关抗体阳性为主;后者ALT、AST升高较明显,血清球蛋白显著升高,以 γ 球蛋白升高为主,除SLE相关抗体阳性外,还存在平滑肌抗体、抗肝-肾微粒体抗体等AIH相关抗体。组织学上,前者肝细胞损伤相对较轻,常见淋巴细胞、中性粒细胞和浆细胞轻度门静脉浸润,可有肝细胞水肿、脂肪变性、轻度胆汁淤积、局灶性坏死和结节性肝硬化等,肝脏病理可见肝内小血管炎、免疫复合物沉积,免疫组化染色如补体1q强阳性提示狼疮性肝炎;而后者肝细胞损伤较重,可侵犯汇管区周围肝细胞,出现界面性肝炎、肝细胞玫瑰花结形成、桥接坏死及肝组织大量浆细胞浸润^[4-5]。

抗磷脂抗体作为SLE分类标准中的一项重要诊断条目,其阳性提示疾病的复杂程度增加,尤其与血栓形成相关。在肝脏中,可表现为肝静脉血栓(Budd-Chiari综合征)、门静脉血栓或肝梗死,导致相应的肝区疼痛、腹水等临床症状。此外,病毒性肝炎、酒精性肝病等患者均可检测到抗磷脂抗体,其与肝纤维化存在相关性,但与组织学肝病活动度无关^[6]。

1.1.2 治疗与预后 狼疮性肝炎的预后与疾病严重程度、治疗及时性和有效性、患者整体健康状况等有关,糖皮质激素可改善狼疮性肝炎肝功能异常,而重叠AIH基于泼尼松或硫唑嘌呤等免疫抑制治疗^[1]。与狼疮性肝炎相比,AIH组织学模式更具侵袭性,未经治疗者预后较差,5年生存率低于25%,而接受糖皮质激素治疗者生存率为80%^[5]。在难治性病例中,有报道显示霉酚酸酯对于治疗他克莫司、硫唑嘌呤和环磷酰胺耐药的严重狼疮性肝炎有效^[7]。泰它西普作为新型重组融合蛋白,可

与B淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator, BLyS)和增殖诱导配体靶向结合,阻止B淋巴细胞过度活化,减少自身抗体产生。病例报道显示,泰它西普可治疗传统疗法和贝利尤单抗(BLyS单克隆抗体)治疗失败的狼疮性肝炎,且有助于后续激素减量^[8],提示新型生物制剂可成为难治性狼疮性肝炎治疗的新选择。

1.2 类风湿关节炎肝脏受累 类风湿关节炎的特异性抗体抗瓜氨酸化蛋白抗体可诱导肝细胞功能缺陷,促进炎症、纤维化和细胞凋亡^[9]。类风湿关节炎患者中高水平IL-6、IL-17和TNF- α 等细胞因子可能导致胰岛素抵抗,继而诱发代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)。在大鼠模型中,MAFLD合并类风湿关节炎会增加转录释放因子在肝血管中的表达,进而加剧肝纤维化^[10]。

类风湿关节炎肝功能异常表现为ALT、AST、ALP、GGT水平升高,补体C3水平与类风湿关节炎患者肝功能异常和疾病活动相关^[9]。类风湿关节炎合并AIH时,肝脏表现与SLE相似,病理为特征性界面性肝炎及肝细胞玫瑰花结。甲氨蝶呤作为类风湿关节炎治疗锚定药物,如引发肝损伤,可导致脂肪变性、肝纤维化,但最新研究显示,甲氨蝶呤累积剂量和用药持续时间与肝纤维化无显著关联^[11]。血清淀粉样蛋白A在肝脏过度沉积是类风湿关节炎继发淀粉样变性的常见原因,临床上22%的患者可表现顽固性腹泻、腹痛、蛋白丢失性肠病等胃肠道症状,而血清中类风湿因子常为阴性。1%~5%的类风湿关节炎患者会出现类风湿血管炎,其中10%~38%有肠道受累,也可累及肝脏,肝脏类风湿血管炎可导致肝内或包膜下血肿、梗死甚至破裂,病理特征为血管壁纤维蛋白样坏死等^[12]。

超声是检测类风湿关节炎患者肝脂肪变性的常用影像学方法,用于识别弥漫性高回声、超声衰减和肝内结构显示不清等特征,以诊断MAFLD^[13]。瞬时弹性成像通过测量肝硬度,辅助评估类风湿关节炎患者肝纤维化的存在和分级。例如,肝硬度值 ≥ 7 kPa提示肝纤维化^[14-15]。应用稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),亦可用于评估类风湿关节炎合并MAFLD的发展^[14]。

1.3 干燥综合征肝脏受累 干燥综合征是一种以淋巴细胞增殖和进行性外分泌腺体损伤为特征的慢性炎症性自身免疫性疾病,25%的患者存在肝功能损伤,包括生化检查异常、合并原发性胆汁性胆管炎或AIH,严重时可为肝硬化,出现黄疸、腹水等^[16]。SSA/Ro、SSB/La抗体阳性提示干燥综合征存在,而抗着丝点抗体阳性时,常伴

有肝功能相关指标异常,且其阳性率与SSA/SSB抗体阳性率呈负相关,提示肝脏可能是自身抗体作用的靶器官^[17-18]。干燥综合征本身所致肝脏受累的症状缺乏特异性,当干燥综合征合并MAFLD时,肝纤维化的发生风险可能增加。MAFLD患者肝脏存在脂肪堆积和炎症反应,这可能与干燥综合征的免疫异常相互作用,共同促进肝纤维化的发展有关。肥胖、代谢综合征、2型糖尿病等与MAFLD相关的因素,在干燥综合征患者中也较为常见,这些因素可能进一步加重肝脏的负担,促进肝脏受累的发生和发展^[19]。

对于干燥综合征肝脏受累的治疗,主要包括针对原发病的治疗和肝脏保护治疗。对于有全身症状的干燥综合征患者,可考虑使用糖皮质激素、免疫抑制剂等,但使用时需权衡利弊。

1.4 系统性硬化症肝脏受累 系统性硬化症以皮肤及心脏、肾脏等系统纤维化为特征,累及肝脏时可表现为肝功能异常或进展为肝纤维化。免疫细胞异常活跃、细胞因子过度活化及血管病变是系统性硬化症肝脏受累的可能病因。辅助性T淋巴细胞17(Th17)分泌的IL-17可激活肝星状细胞,促进肝纤维化;调节性T淋巴细胞在不同疾病模型中对纤维化的作用存在争议,可能与疾病类型和阶段有关^[20]。此外,系统性硬化症可累及全身血管,血管壁平滑肌的增生可导致管腔狭窄,进而影响血管供氧能力,引发组织缺氧^[21]。

多数系统性硬化症肝脏受累时无明显肝脏相关症状,仅表现肝功能异常或抗核抗体阳性/存在特异性抗体(抗Scl-70抗体和抗RNA聚合酶Ⅲ抗体);抗La抗体阳性可能提示重叠自身免疫性肝病^[22]。研究发现,伴肝功能异常的系统性硬化症患者中,肝炎、胆汁淤积和胆汁淤积性肝炎的首次检测中位时间分别为3.0年、5.9年和2.8年,且均无肝病的症状和体征^[23]。

建议对系统性硬化症患者在诊断时进行全面的自身抗体检测,包括肝脏自身免疫标志物,并在诊断时和疾病过程中仔细评估肝生化指标;对于有过量饮酒史、腹围大、抗La和抗线粒体抗体阳性的患者,可优先考虑瞬时弹性成像检查评估是否存在肝硬化^[24]。目前关于系统性硬化症肝脏受累的药物学研究较少。西地那非可能对肝功能有保护作用,但机制尚未明确^[23]。其他药物如羟氯喹、泼尼松等对肝纤维化或脂肪变性的影响尚不清楚。

1.5 系统性血管炎肝脏受累

1.5.1 结节性多动脉炎 系统性血管炎可累及肝脏血管系统,尤其是中小动脉。结节性多动脉炎是一种累及

多器官中型动脉的坏死性节段性血管炎。抗原-抗体复合物在血管壁的沉积造成内膜和中膜损伤、水肿,导致受累血管壁阶段性纤维蛋白样坏死和多形核白细胞浸润,引起血管狭窄、血栓形成、动脉瘤扩张和破裂,累及肝脏时可影响肝脏血供。结节性多动脉炎肝脏受累大部分表现为轻度转氨酶升高,门静脉和肝动脉受累时可导致肝叶萎缩、肝梗死、急性肝衰竭或结节性再生性增生,临床上表现为肝区疼痛、恶心、呕吐等。极少数情况下,肝脏尤其肝右叶可能发生动脉瘤破裂,导致胆道出血、肝包膜下或肝内出血。除肝活检外,肝动脉造影可显示螺旋形血管和远端微动脉瘤,为诊断提供思路^[25]。

1.5.2 冷球蛋白血症性血管炎 冷球蛋白血症性血管炎是一种累及皮肤、关节、周围神经系统和肾脏小血管的血管炎,初期表现为疲劳、紫癜、关节痛、皮肤溃疡、雷诺现象及神经炎。血清学以冷球蛋白阳性、类风湿因子升高及补体降低为特征。冷球蛋白可以在低温下聚集形成免疫复合物,沉积在肝脏的血管壁,激活补体系统,吸引中性粒细胞等炎症细胞,释放炎症介质,导致血管炎和组织损伤。HCV感染会增加冷球蛋白血症性血管炎的肝脏受累发生率,可引发肝纤维化,积极的抗病毒治疗与良好预后相关^[26]。

1.5.3 ANCA(抗中性粒细胞胞浆抗体)相关性血管炎 ANCA相关性血管炎中的ANCA可与中性粒细胞表面抗原结合,使其活化并释放活性氧和蛋白酶等物质,损伤血管内皮细胞,引发血管炎症,累及肝脏血管时可导致肝损伤。此外,在ANCA作用下,大量炎症细胞如中性粒细胞、淋巴细胞聚集到肝脏血管及周围组织,释放多种炎性介质如TNF- α 、IL-6,进一步加重肝脏炎症反应和组织损伤。ANCA相关性血管炎从组织学上可分为显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)和肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)。不同亚型血管炎肝脏受累表现不同,与MPA或EGPA相比,GPA患者的ALT、GGT和ALP水平显著升高;EGPA患者嗜酸性粒细胞及胆红素相较于GPA或MPA患者显著增加。

血管炎累及肝脏时,免疫抑制剂是主要的治疗手段。对于GPA和EGPA,疾病严重程度决定初始治疗的选择,糖皮质激素联合传统改善病情抗风湿药物是常用策略,重症病例可选择生物制剂,如托珠单抗(IL-6单克隆抗体)、利妥昔单抗(CD20单克隆抗体)或环磷酰胺,伴急性肝衰竭时需要血浆置换。病情缓解后,可选用硫

唑嘌呤、霉酚酸酯等进行维持治疗^[27]。ANCA相关性血管炎使用阿巴西普后诱发肝损伤概率相对较高,这可能与抑制C5a受体,阻碍肝细胞再生有关^[28]。

1.6 IIM 肝脏受累 IIM是一组以累及皮肤和四肢骨骼肌为主要特征的自身免疫性疾病,临床表现多样,异质性强,常见亚型包括皮炎、抗合成酶综合征、免疫介导坏死性肌病等。其特征性表现包括对称性四肢近端肌无力,皮肤表现如Gottron丘疹、向阳疹、“技工手”等。

肝脏受累在IIM中并不常见,大多表现为病毒感染、药物性肝损伤、脂肪肝或结节性再生性增生等。IIM患者病程中多出现无症状性转氨酶升高,因转氨酶可来源于骨骼肌、心脏、肾脏等肝脏以外器官,且与血清中肌酸激酶水平趋势相同,因此临床中需鉴别转氨酶升高的原因^[29]。血清铁蛋白在部分患者中可与转氨酶同时升高,提示巨噬细胞激活可能。超声可有肝脏回声改变、脾肿大等表现,在结节性再生性增生的患者中,肝脏纹理增粗、轻度回声增强^[30]。肝活检可见脂肪变性、肝细胞气球样变、色素沉着、巨噬细胞数量增加和糖原化细胞核^[31]。此外,有研究发现肝脏受累是抗MDA5(黑色素瘤分化相关蛋白5)阳性皮炎患者发生快速进展性肺间质纤维化和死亡的独立危险因素^[32],提示需重视IIM多系统受累的关联性。

合理使用糖皮质激素和免疫抑制剂,控制IIM病情是治疗肝脏受累的关键。若考虑药物性肝损伤应立即停止可疑药物。还原型谷胱甘肽、水飞蓟素等保肝药物可减轻肝脏炎症反应,促进肝细胞再生及修复。

1.7 AOSD 肝脏受累 AOSD作为一种全身炎症性疾病,其发病与巨噬细胞和中性粒细胞激活有关,血清中常见TNF- α 、IL-6和IL-18等炎症因子高表达^[33]。铁蛋白作为配体与巨噬细胞清道夫受体1结合,激活中性粒细胞,促使其形成中性粒细胞胞外陷阱,引发炎症反应和肝损伤^[34]。

大多数AOSD患者表现为长期间歇性39℃以上高热、一过性多形性皮疹、关节炎、关节痛、咽痛、淋巴结肿大等症状。肝脏受累时会出现肝功异常和脾肿大等非特异性症状,外周血白细胞、中性粒细胞增高,部分患者转氨酶升高,少数严重的患者可发展为暴发性肝衰竭,乳酸脱氢酶及铁蛋白水平与疾病活动度呈正相关,可在治疗2周后恢复正常^[35]。

超声及CT检查有助于判断病情严重程度,评估是否存在肝脾肿大和淋巴结肿大,以及胸腔积液、肺炎、心包炎等^[36]。研究显示,AOSD患者¹⁸F-FDG(氟代脱氧葡萄糖)

PET/CT显像下肝脏、脾脏等器官对¹⁸F-FDG摄取增加,有助于评估疾病活动度^[37]。

糖皮质激素是AOSD的一线治疗药物,根据疾病的严重程度选择激素用量。63.2%的肝功能严重异常患者应用超高剂量糖皮质激素(泼尼松龙等效剂量>100 mg)^[36]可一定程度缓解病情进展,但部分患者可能出现激素依赖的情况。此外,有个案报道糖皮质激素效果不佳^[33]或糖皮质激素治疗过程中出现急性肝炎^[37]。提示糖皮质激素的用法及用量需慎重考量。生物制剂的应用尚未形成共识,阿那白滞素、托珠单抗可治疗AOSD相关严重肝炎^[38],但也有学者认为阿那白滞素的应用会引发急性肝衰竭^[39]。

1.8 IgG4-RD 肝脏受累 IgG4-RD是一种罕见的可累及胰腺、唾液腺、肝脏、肺等多器官的自身免疫性疾病,其发病机制不明,现有研究推测环境、易感基因等因素激活以Th2为主的免疫反应,引起IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子的增加,导致B淋巴细胞转换和IgG4产生增加^[40]。B淋巴细胞可以通过Th2、Tfh(滤泡辅助T淋巴细胞)、CD4⁺SLAMF7⁺细胞毒性T淋巴细胞及巨噬细胞,分泌IL-10和TGF等促纤维化细胞因子参与肝纤维化过程。成纤维细胞的分化、免疫细胞的异常活化和细胞因子的共同作用导致细胞外基质过度沉积,促进肝纤维化的发展^[41]。

IgG4-RD累及肝脏时可分为IgG4相关性硬化性胆管炎和IgG4相关肝病等。IgG4相关硬化性胆管炎常表现为梗阻性黄疸、体质量减轻、腹痛等;IgG4相关肝病症状与AIH相似,病情进展可出现急性肝衰竭^[42]。此外,IgG4-RD可导致炎性假瘤,大多出现在肺部,病例报道中肝脏也可出现,病理表现为纤维组织增生和IgG4阳性浆细胞浸润,分布在肝门附近的胆管沿线或肝门周围,影像学上具有清晰的分界。患者大多无明显症状或出现黄疸,而非IgG4相关的炎性假瘤患者可出现上腹不适和发热^[43]。

血清IgG4水平升高是重要特征,但作为检测指标预测疾病活动时具有不确定性,部分患者临床缓解时血清IgG4水平未降至正常,而部分血清IgG4水平正常者也可能复发。血清IgG4/IgG>10%或IgG1/IgG4>24%、外周血中IgG4/IgG的RNA比例>5%等指标可提高诊断特异度^[44]。其他指标如红细胞沉降率可中等程度升高,但不具特异性;部分患者存在低补体血症,且补体与病情活动相关。

超声可辅助鉴别胆道梗阻原因,CT/MRI可见肝脏或

肝门肿块及其他器官受累证据^[43]。PET/CT可检测器官受累程度和监测疾病活动,但¹⁸F-FDG中存在FDG低摄取的情况;而⁶⁸Ga-FAPI(成纤维细胞激活蛋白抑制剂)可能漏诊淋巴结受累^[45]。受累组织病理评估是重要的诊断标准,IgG4-RD典型病理表现为淋巴细胞和IgG4阳性浆细胞浸润,伴有席纹状纤维化和闭塞性静脉炎^[41]。

糖皮质激素是IgG4-RD的一线治疗药物,初始治疗时联合传统免疫抑制剂(如霉酚酸酯、硫唑嘌呤等)可提高疗效,并有助于激素减量。利妥昔单抗对难治复发病例有效^[44]。此外,针对IgG4-RD的抗纤维化药物(如吡非尼酮、尼达尼布等)正在研究中,由于其发病机制与原发纤维化疾病存在差异,故应用时需谨慎考量^[42]。

2 小结

肝脏作为靶器官,可以成为风湿性疾病系统表现之一,风湿性疾病肝脏受累形式主要包括肝细胞损伤、肝内血管病变和肝纤维化,免疫介导的炎症反应发挥重要作用。风湿病患者肝脏受累大多呈无症状的肝功能异常,少数病例可发展为肝炎、肝纤维化或肝硬化等。诊断风湿病相关肝脏受累需充分除外药物因素、肝炎病毒感染、代谢性因素等,从症状、血清学特异性抗体及影像学方面进行鉴别,必要时应行肝活检明确病理诊断。对风湿病患者,应积极筛查评估MAFLD的风险。除超声、CT/MRI外,PET/CT作为一种新兴检查手段可以在IgG4-RD和AOSD中评估疾病活动度;瞬时弹性成像可在无创操作下检测肝硬度和脂肪化程度。在启用抗风湿治疗前,首先需明确病因,对多数风湿病相关肝脏受累早期患者,糖皮质激素联合传统免疫抑制剂仍是一线治疗方案,在积极治疗原发病后肝功能可明显改善。生物制剂的应用尚未形成共识,个案报道表明部分生物制剂有效,但用药前需谨慎评估风险。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 阙子媛负责资料分析,撰写论文;孟繁星、刘春桐参与查阅文献,修改论文;齐海宁、刘燕鹰负责课题设计,拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] AFZAL W, HAGHI M, HASNI SA, et al. Lupus hepatitis, more than just elevated liver enzymes[J]. Scand J Rheumatol, 2020, 49(6): 427-433. DOI: 10.1080/03009742.2020.1744712.
- [2] BESSONE F, POLES N, ROMA MG. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis[J]. World J Hepatol, 2014, 6(6): 394-409. DOI: 10.4254/wjh.v6.i6.394.
- [3] PIGA M, VACCA A, PORRU G, et al. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: Incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2010, 28(4): 504-510.
- [4] ZHANG XY, ZHANG YX, WANG ZQ, et al. Study of 43 SLE patients with autoimmune liver cirrhosis: Emphasis on clinical features and differences from lupus without cirrhosis[J]. Int J Rheum Dis, 2023, 26(7): 1268-1275. DOI: 10.1111/1756-185X.14712.
- [5] ADIGA A, NUGENT K. Lupus hepatitis and autoimmune hepatitis (lupoid hepatitis)[J]. Am J Med Sci, 2017, 353(4): 329-335. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.10.014.
- [6] GEZER S. Antiphospholipid syndrome[J]. Dis Mon, 2003, 49(12): 696-741. DOI: 10.1016/j.disamonth.2003.10.001.
- [7] TAGAWA Y, SAITO T, TAKADA K, et al. Successful treatment of severe refractory lupus hepatitis with mycophenolate mofetil[J]. Lupus, 2016, 25(5): 543-546. DOI: 10.1177/0961203315625118.
- [8] FAN QY, JI HY, LIU Y, et al. Refractory lupus hepatitis successfully treated with telitacicept who failed to belimumab: A case report and literature review[J]. Lupus, 2024, 33(4): 414-419. DOI: 10.1177/09612033241233021.
- [9] ARIAS-DE LA ROSA I, RUIZ-PONCE M, CUESTA-LÓPEZ L, et al. Clinical features and immune mechanisms directly linked to the altered liver function in patients with rheumatoid arthritis[J]. Eur J Intern Med, 2023, 118: 49-58. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.08.002.
- [10] ZHANG SP, ZHU P, YUAN JN, et al. Non-alcoholic fatty liver disease combined with rheumatoid arthritis exacerbates liver fibrosis by stimulating co-localization of PTRF and TLR4 in rats[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1149665. DOI: 10.3389/fphar.2023.1149665.
- [11] ATALLAH E, GROVE JI, CROOKS C, et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated[J]. J Hepatol, 2023, 78(5): 989-997. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.12.034.
- [12] EBERT EC, HAGSPIEL KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(2): 295-302. DOI: 10.1007/s10620-010-1508-7.
- [13] ZAMANI M, ALIZADEH-TABARI S, CHITKARA P, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(11): 2789-2796. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.02.021.
- [14] ORTOLAN A, LORENZIN M, TADIOTTO G, et al. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and liver stiffness in psoriatic arthritis and psoriasis patients[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(10): 2843-2850. DOI: 10.1007/s10067-019-04646-7.
- [15] VASSILOPOULOS A, KALLIGEROS M, VASSILOPOULOS S, et al. Prevalence of steatotic liver disease among US adults with rheumatoid arthritis[J]. Dig Dis Sci, 2024, 69(3): 989-1003. DOI: 10.1007/s10620-023-08225-4.
- [16] RETAMOZO S, BALDINI C, BOOTSMAN H, et al. Therapeutic recommendations for the management of older adult patients with Sjögren's syndrome[J]. Drugs Aging, 2021, 38(4): 265-284. DOI: 10.1007/s40266-021-00838-6.
- [17] MENG YH, CHEN YF, ZHOU PR. Clinical and immunological features of primary Sjögren's syndrome patients with positive anti-centromere protein B antibody[J]. J Peking Univ (Health Sci), 2023, 55(6): 1088-1096. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2023.06.021.
- [18] LIU YX, GUO LX, LIN W, et al. Anticentromere antibody positive patients with primary Sjögren's syndrome have distinctive clinical and immunological characteristics[J]. Clin Exp Rheumatol, 2023, 41(12): 2371-2378. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/o3pxq0.
- [19] ANDROUTSAKOS T, VOULGARIS TA, BAKASIS AD, et al. Liver fibrosis in primary Sjögren's syndrome[J]. Front Immunol, 2022, 13: 889021. DOI: 10.3389/fimmu.2022.889021.
- [20] ZHANG MJ, ZHANG S. T cells in fibrosis and fibrotic diseases[J].

- Front Immunol, 2020, 11: 1142. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01142.
- [21] DENTON CP, KHANNA D. Systemic sclerosis[J]. Lancet, 2017, 390(10103): 1685-1699. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)30933-9.
- [22] UTIYAMA SR, ZENATTI KB, NÓBREGA HA, et al. Rheumatic disease autoantibodies in autoimmune liver diseases[J]. Immunol Invest, 2016, 45(6): 566-573. DOI: 10.1080/08820139.2016.1186173.
- [23] SAWADPANICH K, PROMASEN P, MAIRIANG P, et al. Incidence and predictors of an abnormal liver function test among 674 systemic sclerosis patients: A cohort study[J]. Open Access Rheumatol, 2023, 15: 81-92. DOI: 10.2147/OARRR.S410165.
- [24] LORENA M, BELLAN M, LEPORÉ M, et al. Clinical relevance of liver involvement in the clinical course of systemic sclerosis[J]. J Clin Med, 2022, 11(4): 966. DOI: 10.3390/jcm11040966.
- [25] EBERT EC, HAGSPIEL KD, NAGAR M, et al. Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(9): 960-966. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.04.004.
- [26] SANSONNO D, DAMMACCO F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: Immune complex relations[J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5(4): 227-236. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70053-0.
- [27] ANDERSON E, GAKHAR N, STULL C, et al. Gastrointestinal and hepatic disease in vasculitis[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2018, 44(1): 1-14. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.09.001.
- [28] UCHIDA T, FUKUI S, IWAMOTO N, et al. Absence of glucocorticoids concomitant with avacopan and subsequent liver injury in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. J Rheumatol, 2024, 51(11): 1146-1148. DOI: 10.3899/jrheum.2024-0340.
- [29] MATHUR T, MANADAN AM, THIAGARAJAN S, et al. Serum transaminases are frequently elevated at time of diagnosis of idiopathic inflammatory myopathy and normalize with creatine kinase[J]. J Clin Rheumatol, 2014, 20(3): 130-132. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000038.
- [30] LANIS A, VOLOCHAYEV R, KLEINER DE, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in juvenile dermatomyositis[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2022, 20(1): 30. DOI: 10.1186/s12969-022-00690-x.
- [31] NAGASHIMA T, KAMATA Y, IWAMOTO M, et al. Liver dysfunction in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive patients with dermatomyositis[J]. Rheumatol Int, 2019, 39(5): 901-909. DOI: 10.1007/s00296-019-04255-2.
- [32] YANG X, CUI XG, YANG X, et al. Liver involvement is associated with higher risk of rapidly progressive interstitial lung disease and mortality in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 3101-3113. DOI: 10.2147/JIR.S462721.
- [33] HOSOYA S, SADATSUKI M, IZUKA S, et al. A case of recurrence of adult-onset Still's disease in the third trimester: A case report and literature review[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1): 163. DOI: 10.1186/s12884-021-03648-1.
- [34] JIA JC, WANG MY, MENG JF, et al. Ferritin triggers neutrophil extracellular trap-mediated cytokine storm through Msr1 contributing to adult-onset Still's disease pathogenesis[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6804. DOI: 10.1038/s41467-022-34560-7.
- [35] LI X, DONG CN, MA XW, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT associates with disease activity and clinical recurrence of AOSD patients[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 668323. DOI: 10.3389/fmed.2021.668323.
- [36] CHI HH, WANG ZH, MENG JF, et al. A cohort study of liver involvement in patients with adult-onset Still's disease: Prevalence, characteristics and impact on prognosis[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 621005. DOI: 10.3389/fmed.2020.621005.
- [37] MYLONA E, GOLFINOPOULOU S, SAMARKOS M, et al. Acute hepatitis in adult Still's disease during corticosteroid treatment successfully treated with anakinra[J]. Clin Rheumatol, 2008, 27(5): 659-661. DOI: 10.1007/s10067-007-0791-y.
- [38] MULLER R, BRIANTAIS A, FAUCHER B, et al. Acute severe hepatitis in adult-onset Still's disease: Case report and comprehensive review of a life-threatening manifestation[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(6): 2467-2476. DOI: 10.1007/s10067-020-05383-y.
- [39] TAYLOR SA, VITTORIO JM, MARTINEZ M, et al. Anakinra-induced acute liver failure in an adolescent patient with Still's disease[J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(1): e1-e4. DOI: 10.1002/phar.1677.
- [40] TANAKA A, NOTOHARA K. Immunoglobulin G4(IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and clinical perspective[J]. Hepatol Res, 2021, 51(8): 850-859. DOI: 10.1111/hepr.13683.
- [41] LANZILLOTTA M, CULVER E, SHARMA A, et al. Fibrotic phenotype of IgG4-related disease[J]. Lancet Rheumatol, 2024, 6(7): e469-e480. DOI: 10.1016/S2665-9913(23)00299-0.
- [42] BECQ A, CAMUS M, ARRIVÉ L, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis presenting as an isolated intrahepatic stenosis: A rare presentation of a rare disease[J]. Endoscopy, 2021, 53(6): E205-E206. DOI: 10.1055/a-1244-9065.
- [43] LIN H, LIU Y, WEI YY, et al. Characteristics of imaging in hepatic inflammatory pseudotumors: A comparison between IgG4-related and IgG4-unrelated cases[J]. Insights Imaging, 2024, 15(1): 203. DOI: 10.1186/s13244-024-01782-w.
- [44] WANG TQ, LIU YY. Advances in diagnosis and treatment of IgG4-related hepatobiliary and pancreatic diseases[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(4): 762-766. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.006. 王天琪, 刘燕鹰. IgG4相关肝胆胰疾病诊疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 762-766. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.006.
- [45] LUO YP, PAN QQ, YANG HX, et al. Fibroblast activation protein-targeted PET/CT with ⁶⁸Ga-FAPI for imaging IgG4-related disease: Comparison to ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. J Nucl Med, 2021, 62(2): 266-271. DOI: 10.2967/jnumed.120.244723.

收稿日期: 2025-03-03; 录用日期: 2025-04-07

本文编辑: 葛俊

引证本文: QUE ZY, MENG FX, LIU CT, et al. Diagnosis and treatment of liver involvement secondary to rheumatic diseases [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 806-811.
阙子媛, 孟繁星, 刘春桐, 等. 风湿性疾病肝脏受累的诊断与治疗 [J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 806-811.