

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260225

自身免疫性肝病与自身免疫性甲状腺疾病共病的机制及临床特点

冉应会, 卢 维, 杨富梅, 李小红, 朱 蓉

遵义医科大学附属医院消化内科, 贵州 遵义 563000

通信作者: 朱蓉, rongzhuzhurong@126.com (ORCID: 0000-0002-4795-0180)

摘要: 自身免疫性肝病(AILD)是一组由免疫系统异常激活引发的慢性肝脏疾病,主要包括自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、IgG4相关硬化性胆管炎和重叠综合征。临床研究显示,AILD患者常伴有甲状腺疾病,特别是自身免疫性甲状腺疾病(AITD),如Graves'病和桥本甲状腺炎。本文系统综述了AILD与甲状腺疾病的流行病学关联、潜在的共同发病机制和临床表现重叠特征。通过深入探讨AILD与AITD之间的免疫关联,有望为精准诊疗及未来研究提供理论支持。

关键词: 肝炎,自身免疫性; 甲状腺疾病; 共病现象

基金项目: 贵州省研究生教育创新计划项目(2024YJSJGXM074); 遵义医科大学研究生教育教学改革课题(ZYK148)

The mechanism and clinical characteristics in comorbidity of autoimmune liver diseases and autoimmune thyroid diseases

RAN Yinghui, LU Wei, YANG Fumei, LI Xiaohong, ZHU Rong

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China

Corresponding author: ZHU Rong, rongzhuzhurong@126.com (ORCID: 0000-0002-4795-0180)

Abstract: Autoimmune liver diseases (AILD) are a group of chronic liver diseases caused by abnormal activation of the immune system, mainly including autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, IgG4-related sclerosing cholangitis, and overlap syndrome. Clinical studies have shown that patients with AILD are often comorbid with thyroid diseases, especially autoimmune thyroid diseases (AITD), such as Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. This article systematically reviews the epidemiological association, potential shared pathogenesis, and overlapping features between AILD and thyroid diseases. A deeper understanding of the immunological links between AILD and AITD may provide a theoretical basis for precision medicine and future research.

Key words: Hepatitis, Autoimmune; Thyroid Disease; Comorbidity

Research funding: Graduate Education Innovation Program of Guizhou Province (2024YJSJGXM074); Graduate Education and Teaching Reform Project of Zunyi Medical University (ZYK148)

自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)是一组以免疫耐受破坏为特征的慢性肝脏疾病,主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、免疫球蛋白G4相关硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing

cholangitis, IgG4-SC)和重叠综合征。该类疾病多见于女性,常伴随多系统自身免疫异常。自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITD)是最常见的器官特异性自身免疫性疾病之一,主要包括桥本甲状腺炎和Graves'病。临床研究发现,AILD与AITD之间存在显著的共病关联,两类疾病在女性高发、自身抗体产生及慢

性淋巴细胞浸润等方面具有高度相似性,提示其共病并非偶然。现有研究认为,B细胞异常活化、T辅助细胞亚群失衡以及遗传易感性和免疫调控异常,可能在AILD与AITD共病的发生发展中发挥重要作用。然而,关于两者共病状态的系统总结及其临床意义仍有待进一步阐明。基于此,本文对自身免疫性肝病与自身免疫性甲状腺疾病的共病特征及潜在机制进行综述,以期对临床管理和后续研究提供参考。

1 AILD概述

1.1 AIH 一种由免疫系统异常介导的慢性炎症性肝病,其特点为机体产生攻击自身肝细胞的抗体,典型特征为血清氨基转移酶水平升高、高免疫球蛋白G血症、血清自身抗体阳性及特征性的淋巴浆细胞界面性肝炎。AIH的临床表现多样,从无症状到急性或慢性肝炎均有可能,常见症状包括乏力、黄疸、腹痛、关节痛、食欲不振和恶心呕吐等^[1-3]。常用的治疗药物包括糖皮质激素(如泼尼松)、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤,与糖皮质激素联用)。多数患者对糖皮质激素或联合硫唑嘌呤等免疫抑制剂反应良好,经过及时和适当的治疗,大多数AIH患者可以获得良好的预后^[4-6]。然而,部分患者可能会经历复发,需要长期监测和维持治疗。若未及时治疗或治疗不当,AIH可能进展为肝硬化或肝衰竭,增加肝移植风险。因此,长期随访及个体化治疗对改善患者预后至关重要。

1.2 PBC 一种慢性进行性的自身免疫性肝病,其中免疫介导的损伤集中于小胆管,肝内胆管上皮细胞变性、坏死,周围有密集的单核细胞浸润,表现为慢性非化脓性破坏性胆管炎,导致中小胆管破坏性改变和消失,继而导致进行性胆汁淤积;若不及时治疗,可能会导致肝硬化、肝细胞癌和肝衰竭,甚至死亡^[7-8]。流行病学调查显示,该病好发于女性^[9-11]。胆管上皮细胞具有免疫调节功能,可以通过表达抗原提呈分子、识别病原相关分子模式、分泌炎症介质及免疫抑制因子等机制,参与调控免疫反应和炎症过程。在PBC中,胆管上皮细胞作为炎症反应的关键调节者与免疫攻击的主要靶细胞,在疾病的发生与持续中发挥核心作用^[12]。PBC患者以血清抗线粒体抗体阳性为显著特征,特别是针对丙酮酸脱氢酶复合物E2亚单位的抗体,该抗体会导致胆管损伤、胆管减少,继而导致胆汁淤积恶化^[13-14]。其临床表现通常包括疲劳、皮肤瘙痒、食欲不振、体重下降、黄疸以及上腹部疼痛等^[8],部分患者也可能没有任何症状。治疗

PBC的目标是减缓疾病进展、缓解症状并维持良好的生活质量。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid,UDCA)目前被认为是该疾病的一线治疗药物。早期诊断并规范应用UDCA可显著延缓疾病进展,部分对UDCA反应不佳者可加用奥贝胆酸等二线治疗药物,但仍有少数患者进展至肝硬化。需要注意的是,UDCA虽可延缓PBC的进展,但对晚期PBC没有显著益处^[15]。

1.3 PSC 一种罕见但严重的慢性胆管疾病,其特征是胆管的进行性炎症和纤维化,可导致胆管狭窄、硬化和最终的肝功能损害。目前PSC确切的发病机制尚未完全阐明,其可能涉及免疫系统的异常反应导致肝内胆管受损和炎症^[16]。PSC的临床特征包括疲劳、黄疸、上腹部不适、发热、体重减轻以及与胆道疾病相关的并发症,多数患者在诊断为PSC时没有症状^[17-20]。PSC好发于青中年男性,常合并炎症性肠病(特别是溃疡性结肠炎)。目前,尚无有效药物用于治疗PSC,部分患者可进展为胆管癌,需定期监测;肝移植是该病唯一有效的根治手段^[21]。

1.4 IgG4-SC 一种以胆管的慢性炎症性狭窄为特征的罕见疾病,属于IgG4相关性疾病(immunoglobulin G4-related disease,IgG4-RD)。IgG4-RD是一种与免疫介导相关的纤维炎症过程,其特征是IgG4阳性浆细胞浸润、大量席纹状纤维化、闭塞性静脉炎以及对类固醇治疗反应良好^[22-26]。IgG4-SC患者血清IgG4水平升高,胆管壁IgG4阳性浆细胞密集浸润,广泛纤维化,对类固醇治疗反应良好,常与IgG4相关性胰腺炎即1型自身免疫性胰腺炎同时存在^[27]。类固醇是IgG4-SC的一线治疗方案,多数患者的治疗反应良好,症状可以显著缓解,但停药后的复发率较高^[28-30]。若能早期诊断并及时并用类固醇治疗,IgG4-SC患者的预后一般较好^[31]。由于疾病具有慢性 and 复发性特点,需要长期随访和管理,早期诊断和及时治疗对改善预后至关重要。

1.5 重叠综合征 是指患者同时或先后出现两种及以上AILD的临床、生化、免疫学及组织学特征,其发生机制尚未明确。最常见的类型为AIH-PBC重叠综合征,其次为AIH-PSC重叠综合征。此类患者诊断较为复杂,需综合考虑临床、实验室及肝组织病理学特征进行判定。

2 AILD与AITD的共病现状

2.1 AIH与AITD 近年来,AIH与AITD共病的现象日益受到关注。多项研究证实,二者间存在明显的免疫交叉和临床重叠,而AIH合并AITD的患者在免疫学特征、实

实验室参数和临床表现方面,与单纯 AIH 患者存在显著差异。

在流行病学方面,一项对 324 例 AILD 患者的横断面研究发现,合并 AITD 的比例高达 34.9%,其中 AIH 患者的合并率最高(45.8%),显著高于 PBC(22.6%)^[32]。这一现象在女性和中老年群体中尤为常见。日本一项纳入 787 例 AIH 患者的全国性调查显示,约 24.7% 的患者伴有其他自身免疫性疾病,其中慢性甲状腺炎占 8.3%, Graves' 病占 1.8%^[33]。另有大样本研究表明, AIH 患者中甲状腺功能减退的发生率远高于对照人群(17.7% vs 5%, $P < 0.001$),甲状腺功能亢进症的发生率也有所升高,提示在 AIH 诊断后应常规筛查甲状腺功能,以早期发现潜在共病^[34]。合并 AITD 的 AIH 患者免疫活性或许更强。研究显示, AIH 合并 AITD 的患者表现出更高水平的 IgG(21.5 g/L vs 16.3 g/L, $P < 0.000 1$)和 γ -球蛋白(27.1% vs 21.9%, $P < 0.000 1$),且血清 IgG 水平与甲状腺自身抗体(如抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗甲状腺球蛋白抗体)呈正相关,提示其可能具有更活跃或更广谱的免疫激活状态^[32]。此外,这类共病患者常在一类疾病确诊后发展出另一类自身免疫性疾病^[35-36]。合并 AITD 的 AIH 患者中,核均质型抗核抗体阳性率显著高于非共病者($P = 0.019$),提示二者可能具有共同的发病机制^[32]。辅助性 T 细胞(helper T lymphocyte, Th)(特别是 Th1 和 Th17 亚群)在 AIH 和 AITD 中均呈现活化状态,参与介导组织特异性免疫损伤,而调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)功能的抑制则进一步加剧免疫耐受失衡^[34,37]。同时,免疫检查点如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4、程序性细胞死亡蛋白-1 等的表达异常,也在 AIH 和 AITD 患者中被观察到,可能共同促进自身免疫反应的发生发展^[38-42]。HLA-DRB1*03、HLA-DRB1*04 等位基因已被证实与 AIH 密切相关,同样也与 AITD 的易感性有关,提示二者在遗传背景上存在交叉^[32]。部分合并 Graves' 病或 Hashimoto 病的患者以甲状腺功能异常为首发表现,而肝炎症状被掩盖,易导致误诊或延迟治疗。例如在 Graves' 病合并 AIH 的病例中,起初表现为甲亢, AIH 症状被掩盖而导致延误诊断,提示甲状腺功能变化可能干扰 AIH 的早期识别^[43]。在治疗方面,双重疾病的存在也带来挑战。一方面,抗甲状腺药物如甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶具有潜在肝毒性,可能诱发或加重肝损伤,增加区分药物性肝损伤与 AIH 活动的难度^[44]。另一方面, AIH 常规采用的糖皮质激素治疗虽可有效控制肝炎,但可能加剧甲状腺功能亢进或干扰甲状腺功能^[45]。因此,

在此类重叠综合征患者的管理中,应制订个体化治疗策略,在甲状腺功能控制与免疫抑制治疗之间寻求平衡。

2.2 PBC 与 AITD 研究表明, PBC 合并 AITD 的发生率为 16%~31%,女性比例显著偏高(女性:男性 $\approx 9:1$)^[46-48]。Floreani 等^[49]的研究显示,约 20.4%(45/221)的 PBC 患者可能合并桥本甲状腺炎;且甲状腺疾病常在 PBC 诊断之前或同时被发现^[50]。这一关联提示,免疫系统异常可能在两者的发生中起着共同作用。在免疫学特征方面,共病组的抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗甲状腺球蛋白抗体阳性率显著升高,常与抗线粒体抗体-M2 亚型共阳性,并可能表现出更高的 IgM 或 IgG 水平及轻度升高的 C-反应蛋白和红细胞沉降率^[48]。遗传学研究显示, PBC 与 AITD 共享非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 22、白细胞介素-2 受体 α 链和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 等多种自身免疫易感基因,在共病患者中的检出率更高,且 HLA-DRB1*08、HLA-DQB1 等位基因更常见^[51]。临床上,共病患者除典型的 PBC 症状外,更易出现乏力、皮肤瘙痒和月经紊乱等多系统表现,常合并干燥综合征、系统性红斑狼疮和类风湿关节炎等其他自身免疫病^[52]。尽管已有研究表明, AITD 并不显著影响 PBC 患者对 UDCA 的治疗反应或长期预后^[53],但二者共病的临床管理仍面临挑战。一方面,抗甲状腺药物可能诱发肝毒性,限制用药选择^[54];另一方面,共病状态下的多种药物和症状干扰,可能影响 PBC 活动度的判断和治疗监测^[55]。因此,对此类共病患者制订个体化治疗方案尤为重要。

2.3 PSC 与 AITD 近年来,关于 PSC 与其他自身免疫性疾病共病的研究逐渐增多,其中甲状腺疾病作为常见的自身免疫相关疾病之一,日益受到关注^[56-57]。与 PBC 相比, PSC 合并 AITD 的发生率明显较低。Lamberts 等^[58]对 241 例 PSC 患者的分析显示,约 7.59% 合并 AITD,是继炎症性肠病之后最常见的非肠道免疫共病之一。类似的, Aleksandrova 等^[59]对 93 例 PSC 患者进行分析,发现 7.6% 的患者合并 AITD。进一步的遗传学研究也提供了机制支持。Zhang 等^[56]通过双向孟德尔随机化分析发现, PSC 可显著增加 Graves' 病($OR = 1.230$)和甲状腺功能亢进症的风险,同时甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退的遗传易感性也可能反向增加 PSC 的风险,提示两者之间存在双向的遗传因果关系,并可能共享免疫调控通路。研究发现,在部分 PSC 患者中能检测到抗甲状腺抗体(如抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗甲状腺球蛋白抗体)^[60-61],进一步提示二者可能具有共同的免疫遗传易感性。

总体而言,目前尚缺乏关于PSC与甲状腺疾病关系的系统性研究,需要更多大规模、前瞻性和机制性研究,以明确两者之间是否存在真实的免疫学关联,并评估其对PSC患者诊治和预后的潜在影响。

2.4 IgG4-SC与甲状腺病变 IgG4-SC与甲状腺病变的共病机制尚未完全明确,当前研究认为两者可能共享一系列免疫病理基础,主要涉及共同的免疫细胞浸润机制、细胞因子环境、遗传易感背景及组织纤维化反应等方面。需要指出的是,与经典AITD(桥本甲状腺炎和Graves'病)不同,IgG4-SC更常与IgG4相关甲状腺病变(如Riedel甲状腺炎或桥本甲状腺炎)并存,二者同属IgG4-RD。首先,在免疫细胞层面,IgG4-SC和IgG4相关甲状腺病变中均可观察到大量IgG4阳性浆细胞和CD4⁺T细胞(特别是Th2和Treg)的浸润。这些细胞释放的白细胞介素-4、白细胞介素-10和转化生长因子 β 等细胞因子不仅诱导浆细胞分化和IgG4抗体产生,还促进局部组织的纤维化与结构重塑^[62]。此外,Treg释放的白细胞介素-10可能解释了本病炎症较少而纤维化显著的特点。其次,遗传易感性在IgG4-RD多器官受累中发挥关键作用。研究显示,HLA-DRB1*0405和DQB1*0401等HLA-II等位基因与IgG4-SC以及IgG4相关甲状腺病变的易感性相关,提示两种疾病可能具有相同的抗原呈递机制^[63]。第三,血清学研究也发现,IgG4、免疫复合物、 β 2-微球蛋白升高,以及补体成分(C3)下降,是IgG4-RD甲状腺受累患者的显著免疫特征,这与IgG4-SC患者一致,提示免疫复合物沉积与补体激活可能参与两者共同的组织损伤机制^[62]。最后,组织病理学证据也支持共病机制的统一性。甲状腺组织中可见滤泡结构破坏、纤维组织增生以及典型的“车轮样纤维化”和闭塞性静脉炎等病理特征^[63-64],这些改变在IgG4-SC的胆管活检中同样常见。

3 小结与展望

AILD与AITD之间存在紧密的临床和免疫学联系。AIH与PBC患者更容易合并AITD,而PSC与AITD的关联性相对较弱。现有证据表明,共病并非偶然现象,而是基于共同的复杂免疫机制及遗传易感性。研究表明,HLA易感基因、Treg功能障碍、Th17活化、炎症因子失衡、微RNA表达异常、免疫检查点通路受损以及分子模拟等多种免疫机制,均可能在上述疾病的发生发展过程中发挥关键作用(图1)。

在临床实践中,AILD与AITD的共病现象容易被忽视,探究二者之间的共病机制具有重要意义。然而目前研究仍存在一定局限性:(1)大部分资料多来自回顾性研究或小样本观察,缺乏多中心、大规模的前瞻性数据,尚不能完全阐明共病对疾病自然史和预后的确切影响;(2)现有研究多集中于临床流行病学层面,对于两类疾病在免疫学信号通路、遗传易感基因及微生物群落失衡等方面的共同机制尚缺乏深入探索;(3)AITD是否会影响免疫抑制或生物制剂在AILD中的疗效,目前尚缺乏充分证据。

虽然已经有研究表明,这些疾病可能存在共同的发病机制,但具体的分子和细胞机制还未完全明确。相关疾病的基因研究也较少,哪些基因突变或变异可能增加这些疾病的共病风险尚不明确。对于这些疾病共有的免疫学标志物的研究仍不充分,未来仍需深入研究疾病的分子和细胞机制,明确免疫机制及不同基因在共病中的具体作用,系统探讨共同的发病机制。同时,有必要开展长期随访和前瞻性研究,观察患者的疾病进展和治疗效果,以了解疾病的自然病程和相互影响。对共病患者进行密切监测和管理,有助于减少并发症的发生,提高整体治疗效果。



图1 自身免疫性肝病与自身免疫性甲状腺疾病的共病机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of the mechanisms underlying the comorbidity of autoimmune liver diseases and autoimmune thyroid diseases

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 冉应会负责选题, 撰写论文; 卢维、杨富梅、李小红负责文章审阅, 修改论文; 朱蓉负责最终版本修订。

参考文献:

- [1] TANAKA A. Autoimmune hepatitis: 2019 update[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(4): 430-438. DOI: 10.5009/gnl19261.
- [2] WANG GQ, 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. DOI: 10.1007/s12072-021-10170-1.
- [3] Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of autoimmune hepatitis 2022 [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(3): 542-592. DOI: 10.3350/cmh.2023.0087.
- [4] REAU NS, LAMMERT CS, WEINBERG EM. Autoimmune hepatitis: Current and future therapies[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(6): e0458. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000458.
- [5] MENG ZL, YANG YD. Advances in the treatment of autoimmune hepatitis[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(10): 878-885. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00193.
- [6] VERGANI D, MIELI-VERGANI G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(4): 607-613. DOI: 10.1517/14656566.2011.524206.
- [7] YOUNOSSI ZM, BERNSTEIN D, SHIFFMAN ML, et al. Diagnosis and management of primary biliary cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1): 48-63. DOI: 10.1038/s41395-018-0390-3.
- [8] LEVY C, MANNS M, HIRSCHFIELD G. New treatment paradigms in primary biliary cholangitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8): 2076-2087. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.02.005.
- [9] TANAKA A. Current understanding of primary biliary cholangitis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(1): 1-21. DOI: 10.3350/cmh.2020.0028.
- [10] SARCOGNATO S, SACCHI D, GRILLO F, et al. Autoimmune biliary diseases: Primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Pathologica*, 2021, 113(3): 170-184. DOI: 10.32074/1591-951X-245.
- [11] JI JG, SUNDQUIST J, SUNDQUIST K. Gender-specific incidence of autoimmune diseases from national registers[J]. *J Autoimmun*, 2016, 69: 102-106. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.03.003.
- [12] RONCA V, DAVIES SP, OO YH, et al. The immunological landscape of primary biliary cholangitis: Mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Hepatology*, 2025, 82(4): 877-894. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001225.
- [13] BARBA BERNAL R, FERRIGNO B, MEDINA MORALES E, et al. Management of primary biliary cholangitis: Current treatment and future perspectives[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2023, 34(2): 89-100. DOI: 10.5152/tjg.2023.22239.
- [14] HIRSCHFIELD GM, GERSHWIN ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2013, 8: 303-330. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164014.
- [15] Working Subgroup (English version) for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis: The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(Suppl S1): 71-90. DOI: 10.1111/hepr.12270.
- [16] KARLSEN TH, FOLSERAAS T, THORBURN D, et al. Primary sclerosing cholangitis—a comprehensive review[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6): 1298-1323. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.022.
- [17] DYSON JK, BEUERS U, JONES DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2547-2559. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3.
- [18] CANÇADO GGL, HIRSCHFIELD GM. Management of primary sclerosing cholangitis: Current state-of-the-art[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(12): e0590. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000590.
- [19] TANAKA A. IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Gut Liver*, 2019, 13(3): 300-307. DOI: 10.5009/gnl18085.
- [20] LAZARIDIS KN, LARUSSO NF. Primary sclerosing cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(12): 1161-1170. DOI: 10.1056/nejmra1506330.
- [21] National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis (2025 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(8): 1507-1511. DOI: 10.12449/JCH250806.
- [22] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性硬化性胆管炎诊疗指南(2025年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(8): 1507-1511. DOI: 10.12449/JCH250806.
- [22] KATZ G, STONE JH. Clinical perspectives on IgG4-related disease and its classification[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 545-562. DOI: 10.1146/annurev-med-050219-034449.
- [23] UMEHARA H, OKAZAKI K, KAWA S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD[J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31(3): 529-533. DOI: 10.1080/14397595.2020.1859710.
- [24] MARITATI F, PEYRONEL F, VAGLIO A. IgG4-related disease: A clinical perspective[J]. *Rheumatology*, 2020, 59(Suppl 3): iii123-iii131. DOI: 10.1093/rheumatology/kez667.
- [25] SÁNCHEZ-ORO R, ALONSO-MUÑOZ EM, MARTÍ ROMERO L. Review of IgG4-related disease[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2019, 42(10): 638-647. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.08.009.
- [26] WALLACE ZS, KATZ G, HERNANDEZ-BARCO YG, et al. Current and future advances in practice: IgG4-related disease[J]. *Rheumatol Adv Pract*, 2024, 8(2): rkae020. DOI: 10.1093/rap/rkae020.
- [27] OHARA H, OKAZAKI K, TSUBOUCHI H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(5): 536-542. DOI: 10.1007/s00534-012-0521-y.
- [28] NAITOH I, NAKAZAWA T. Classification and diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis[J]. *Gut Liver*, 2022, 16(1): 28-36. DOI: 10.5009/gnl210116.
- [29] DRAZILOVA S, VESELINY E, LENARTOVA PD, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis: Rarely diagnosed, but not a rare disease[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 1959832. DOI: 10.1155/2021/1959832.
- [30] HUGGETT MT, CULVER EL, KUMAR M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(10): 1675-1683. DOI: 10.1038/ajg.2014.223.
- [31] KHOURY NC, BIRK JW. A review of IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2024, 58(10): 963-969. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001984.
- [32] ZENG QM, ZHAO LL, WANG CY, et al. Relationship between autoimmune liver disease and autoimmune thyroid disease: A cross-sectional study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(2): 216-221. DOI: 10.1080/00365521.2019.1710766.
- [33] TAKAHASHI A, ARINAGA-HINO T, OHIRA H, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: Trends in a nationwide survey[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(5): 631-640. DOI: 10.1007/s00535-016-1267-0.
- [34] KHOURY T, KADAH A, MARI A, et al. Thyroid dysfunction is prevalent in autoimmune hepatitis: A case control study[J]. *Isr Med Assoc J*, 2020, 22(2): 100-103.
- [35] LEE YJ, SUNG JY, KIM SH, et al. A case of Hashimoto's thyroiditis accompanied by autoimmune hepatitis diagnosed with liver biopsy [J]. *J Korean Endocr Soc*, 2009, 24(4): 287. DOI: 10.3803/jkes.2009.24.4.287.

- [36] MANEVSKA N, STOJKOVSKA N, TASHEVA L, et al. Autoimmune Hashimoto thyroiditis with concomitant autoimmune hepatitis[J]. Arch Pub Health, 2022, 14(1): 151-156. DOI: 10.3889/aph.2022.6042
- [37] LONGHI MS, MA Y, MITRY RR, et al. Effect of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T-cells on CD8 T-cell function in patients with autoimmune hepatitis [J]. J Autoimmun, 2005, 25(1): 63-71. DOI: 10.1016/j.jaut.2005.05.001.
- [38] HOSSEN MM, MA YM, YIN ZH, et al. Current understanding of CTLA-4: From mechanism to autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1198365. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1198365.
- [39] HOSSEINI A, GHARIBI T, MAROFI F, et al. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106221. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106221.
- [40] FRANCISCO LM, SAGE PT, SHARPE AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity[J]. Immunol Rev, 2010, 236: 219-242. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
- [41] CURNOCK AP, BOSSI G, KUMARAN J, et al. Cell-targeted PD-1 agonists that mimic PD-L1 are potent T cell inhibitors[J]. JCI Insight, 2021, 6(20): e152468. DOI: 10.1172/jci.insight.152468.
- [42] CHEN RY, ZHU Y, SHEN YY, et al. The role of PD-1 signaling in health and immune-related diseases[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1163633. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1163633.
- [43] LIVZAN MA, GAUS OV, GAVRILENKO DA. Manifest hyperthyroidism in patient with autoimmune hepatitis (clinical observation) [J]. Medicinskij Alfvit, 2021(35): 52-56. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-35-52-56.
- [44] ZHENG MF, CUI SY, ZHANG W, et al. Graves' disease overlapping with chronic hepatitis B and methimazole-induced liver injury and autoimmune hepatitis: A case report[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 59. DOI: 10.1186/s12876-022-02133-z.
- [45] RANA S, AHMED Z, SALGIA R, et al. Successful management of patients with co-existent Graves' disease and autoimmune hepatitis [J]. Cureus, 2019, 11(5): e4647. DOI: 10.7759/cureus.4647.
- [46] LIANG Y, LI J, ZHANG ZY, et al. Extrahepatic conditions of primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis of prevalence and risk[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2024, 48(5): 102321. DOI: 10.1016/j.clinre.2024.102321.
- [47] FLOREANI A, MANGINI C, REIG A, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cholangitis: A comparative study at two European centers[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(1): 114-119. DOI: 10.1038/ajg.2016.479.
- [48] GHOZZI M, MANKAI A, CHEDLY Z, et al. Frequency of antithyroid antibodies in patients with primary biliary cholangitis[J]. Lab Med, 2024, 55(3): 304-309. DOI: 10.1093/labmed/lmad080.
- [49] FLOREANI A, FRANCESCHET I, CAZZAGON N, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(2-3): 192-197. DOI: 10.1007/s12016-014-8427-x.
- [50] MA G, YANG JQ, WANG XG, et al. Dissecting causal relationships between primary biliary cholangitis and extrahepatic autoimmune diseases based on Mendelian randomization[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 11528. DOI: 10.1038/s41598-024-62509-x.
- [51] KUŚ A, ARLUKOWICZ-GRABOWSKA M, SZYMAŃSKI K, et al. Genetic risk factors for autoimmune thyroid disease might affect the susceptibility to and modulate the progression of primary biliary cholangitis[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2017, 26(3): 245-252. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.263.kus.
- [52] PAMFIL C, CANDREA E, BERKI E, et al. Primary biliary cirrhosis: Autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with dermatomyositis, autoimmune thyroiditis and antiphospholipid syndrome[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2015, 24(1): 101-104. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.cpa.
- [53] CHEN S, LI MQ, DUAN WJ, et al. Concomitant extrahepatic autoimmune diseases do not compromise the long-term outcomes of primary biliary cholangitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2022, 21(6): 577-582. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.05.009.
- [54] KHAN AA, ATA F, AZIZ A, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with antithyroid drug-related liver injury[J]. J Endocr Soc, 2023, 8(1): bvad133. DOI: 10.1210/endo/bvad133.
- [55] FAISAL A. Understanding fatigue and pruritus in primary biliary cholangitis[J]. Clin Liver Dis, 2024, 23(1): e0216. DOI: 10.1097/CLD.0000000000000216.
- [56] ZHANG WH, LANG R. Genetic link between primary sclerosing cholangitis and thyroid dysfunction: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1276459. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1276459.
- [57] HUANG P, HOU YQ, ZOU YX, et al. The causal effects of primary biliary cholangitis on thyroid dysfunction: A two-sample mendelian randomization study[J]. Front Genet, 2021, 12: 791778. DOI: 10.3389/fgene.2021.791778.
- [58] LAMBERTS LE, JANSE M, HAAGSMA EB, et al. Immune-mediated diseases in primary sclerosing cholangitis[J]. Dig Liver Dis, 2011, 43(10): 802-806. DOI: 10.1016/j.dld.2011.05.009.
- [59] ALEKSANDROVA EA, BURNEVICH EZ, ARION EA. Systemic manifestations of primary sclerosing cholangitis[J]. Klin Med, 2013, 91(4): 38-42.
- [60] HOV JR, BOBERG KM, KARLSEN TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(24): 3781-3791. DOI: 10.3748/wjg.14.3781.
- [61] ANGULO P, PETER JB, GERSHWIN ME, et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. J Hepatol, 2000, 32(2): 182-187. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)80061-6.
- [62] WATANABE T, MARUYAMA M, ITO T, et al. Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis [J]. Scand J Rheumatol, 2013, 42(4): 325-330. DOI: 10.3109/03009742.2012.761281.
- [63] IOACHIM D, PUBLIK MA, TERZEA D, et al. IgG4-mediated sclerosing riedel thyroiditis: A multidisciplinary case study and literature review[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(16): 7786. DOI: 10.3390/ijms26167786.
- [64] CZARNYWOJTEK A, PIETROŃCZYK K, THOMPSON LDR, et al. IgG4-related sclerosing thyroiditis (Riedel-Struma): A review of clinicopathological features and management[J]. Virchows Arch, 2023, 483(2): 133-144. DOI: 10.1007/s00428-023-03561-2.

收稿日期: 2025-06-18; 录用日期: 2025-10-10

本文编辑: 朱晶

引证本文: RAN YH, LU W, YANG FM, et al. The mechanism and clinical characteristics in comorbidity of autoimmune liver diseases and autoimmune thyroid diseases[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(2): 432-437.

冉应会, 卢维, 杨富梅, 等. 自身免疫性肝病与自身免疫性甲状腺疾病共病的机制及临床特点[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(2): 432-437.