

引用:诸慧怡,石莉杰,黄天生. 风湿免疫病合并肝肠疾病的研究概况[J]. 湖南中医杂志,2020,36(12):165-168.

风湿免疫病合并肝肠疾病的研究概况

诸慧怡¹,石莉杰¹,黄天生²

(1. 上海中医药大学,上海,201203;

2. 上海中医药大学附属光华医院,上海,200052)

[关键词] 风湿免疫病;肝病;肠病;综述;学术性

[中图分类号] R259 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.12.063

风湿免疫病是临床中的一系列疾病,主要包括类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征等。近年来,风湿免疫病与肝肠疾病的合并症越来越引起临床的关注。风湿免疫病本身及其使用的药物都可导致肝肠疾病发生,而胃肠道的一个重要的肠外表现是风湿病。消化系统在整个人体中发挥着重要作用,肝肠疾病对其他疾病的发生、发展亦有重要的影响。现将风湿免疫病合并肝肠疾病的研究概况综述如下。

1 风湿病合并肠病

1.1 强直性脊柱炎合并炎症性肠病

1.1.1 概述 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以骶髂关节、脊柱慢性炎症为主的全身性自身免疫病。在我国发病率约为0.3%,其病因尚不明确,可能与遗传、免疫、感染、内分泌等有关^[1]。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是累及回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症性疾病,临床表现为腹泻、腹痛,甚至血便。此病包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD)^[2]。虽然IBD的病因尚未完全阐明,但遗传易感性、环境、肠道菌群和宿主防御机制缺陷等多种因素均参与了病理过程^[3]。UC和CD是AS的肠外表现,而AS也可以合并炎症性肠病。有研究表明,IBD患者在10年后AS的患病率为1.9%~2.1%,与UC或者CD无关^[4],而20年后,AS的患病率可达4.5%,其发病率较高^[5],AS患者中有将近50%患者有肠道炎症,CD的发病率高达15.7%,UC的发病率为1%,部分AS患者并没有明显的胃肠道症状,但是在回肠镜检查中发现有糜烂及溃疡^[6]。

AS和IBD可能有共同的遗传因子,95%以上的AS患者有HLA-B27,这种基因在普通人群中的比例低于10%^[7]。但在IBD患者的一级家属和二级家属发生AS的风险分别为3.0和2.1,在AS患者家族中也存在同样的情况^[8]。也有学者认为可能是共激因子CD80的表达引起了肠道的炎症性反应,从而导致AS合并CD^[9]。ORMDL3基因也与炎

症性肠病、AS等多种炎症性疾病有遗传联系^[10]。在微生物学方面,有研究表明肠病病原体肺炎克雷伯菌是引发本病最有可能的因素^[11]。

1.1.2 治疗进展 西医治疗方面,临床曾多用激素治疗,但是激素毒副作用大且有极大的复发率和一定的致死率。目前生物拮抗肿瘤坏死因子能有效治疗常规治疗无效的IBD及AS,这可能与抑制肿瘤坏死因子- α 的分泌来调节肠道炎症、减少坏死细胞有关^[12]。阿达木单抗能有效控制AS的关节活动,对治疗AS相关的IBD有良好的临床效果,且复发率低^[13]。另外,英夫利昔单抗在治疗难治性AS合并IBD有良好的治疗效果,患者临床表现好转、体质量回增^[14]。但是这些治疗方法不能逆转现有的破坏性脊髓病变^[12],而且有研究表明接受肿瘤坏死因子治疗的AS患者,其并发IBD、葡萄膜炎和睡眠呼吸暂停的发生率高于未接受肿瘤坏死因子治疗的患者^[15]。

中医治疗方面,则根据临床患者的临床表现辨证论治。在治疗CD合并AS上,石啸双等^[16]认为本病是由于脾胃虚弱以及肾虚引起的,脾胃虚弱则不能化生气血以滋先天之精,会加重AS的软组织僵硬,而肾虚可导致脾胃虚弱,从而导致CD的临床症状。其采用盘龙针法针刺华佗夹脊穴和肾俞加艾柱及TDP腰骶部照射以温补肾阳,腰骶部痛点施以电针,并在督脉及膀胱经拔罐,以健脾化湿、通络止痛。本法治疗常规西药治疗无效的患者,疗效较好,患者症状改善明显。对于CD,脾肾阳虚患者可采用四神丸治疗,脾胃虚弱患者用参苓白术汤治疗^[17]。而且中药保留灌肠治疗CD起效快,疗效较好^[18]。

在治疗UC合并AS时,有学者认为AS为脾肾虚弱,内生湿热之邪与气血搏结发为UC,辨证为肠腑湿热证。运用肚脐灸法治疗UC可以直接作用于肠腑,而且神阙为十二经脉之根本,善补益脾肾,本法结合穴位、经络、艾条及药物综合治疗,清热利湿、通瘀止痛、温脾补肾能改善UC的症状,预防AS的复发^[19]。有研究表明,白头翁汤、芍药汤口服加

基金项目:上海市长宁区科学技术委员会项目(CNKW2017Y10)

第一作者:诸慧怡,女,2017级硕士研究生,研究方向:中医脾胃病学

通讯作者:黄天生,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:消化系统疾病的临床研究,E-mail:hts6636@126.com

中药灌肠治疗肠腑湿热证 UC 临床有效^[20-21]。有学者使用化痰通瘀止痛方补肾健督通脉、化痰通瘀止痛,并配合正骨手法,能有效缓解 AS 的疼痛^[22]。还有学者采用针灸综合治疗配合中药热敷华佗夹脊穴,可疏通经络、补肾壮阳,能有效改善 AS 的临床症状^[23]。

在本病的治疗过程中存在以下问题:1) UC 与 CD 容易混淆,造成误治。影像学检查 CT、MRI 能较好地观察肠壁厚度、透壁损伤以及小肠有无受累,有利于早期区分克罗恩病和溃疡性结肠炎^[24]。2) AS 合并炎症性肠病的临床表现较隐匿,有些 AS 患者在 IBD 确诊后才被诊断出来^[4],有些 IBD 甚至在 AS 确诊几年后才被发现。3) 生物拮抗剂的效果虽然好、复发率低,但是其价格昂贵^[16]。4) 有研究表明,接受肿瘤坏死因子会增加合并症的发生。

1.2 类风湿关节炎合并溃疡性结肠炎

1.2.1 概述

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种累及周围关节为主的系统性炎症性自身免疫性疾病,是最常见的风湿性疾病之一。在 UC 患者中仅有 0.4% 的患者继发类风湿关节炎,UC 合并 RA 十分罕见,其发病机制更是不明。有关动物实验研究结果显示,肠道细菌的细胞壁主要是多糖复合物,可以通过 T 细胞激活导致滑膜炎和结肠炎,胃肠感染可能在 UC 和 RA 中起着相关作用^[25-26]。HLA-DR4 是结肠炎的保护性因子,其在 RA 的发病机制中有着重要的作用,可能在其中起到一定的关联作用^[27]。白细胞介素 15 在肠黏膜和 RA 中的表达相类似,可能与两者的发病有关^[27]。RA 发病过程中,选择性 IgA 缺乏会打破肠道菌群的屏障,导致 UC 发生^[28]。

1.2.2 治疗进展

甲氨蝶呤有直接的抗炎作用和很强的免疫抑制作用,可以改善关节的表现,但是毒副作用大、易复发,而且复发时肠与关节的表现同时出现。使用抗 TNF 治疗能同时缓解关节及肠道症状^[25],生物制剂中只有英夫利昔和阿达木单抗对 UC 治疗有效,且阿达木是一种有效的治疗 RA 的药物^[29]。英夫利昔和阿达木的作用机制相同,可以结合 TNF- α 来激活补体、介导 T 细胞的凋亡^[30]、提高白介素-10 的表达达到治疗效果^[31]。褚行琦^[32]对 1 例患者用昆明山海棠口服治疗 2 周后,肠道症状及关节肿痛明显减轻,3 个月后结肠溃疡消失,未见不良反应及复发。本药功效为祛风除湿、活血止血、舒筋接骨、解毒杀虫,现代药理研究其有镇痛、消炎和免疫抑制作用,可应用于治疗 RA、AS 等疾病。中医治疗 RA 可运用中医复合疗法(温针灸配合防风汤加减)^[33]、芍药附痹汤联合中药穴位敷贴及熏蒸^[34]、经筋刀联合中医微创针刀镜^[35]等,都可有效改善患者的临床症状。

2 风湿病合并肝病

2.1 类风湿关节炎合并自身免疫性肝炎

2.1.1 概述

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种病因不明的慢性进行性自身免疫性肝脏疾病,以高免疫球蛋白血症、血清中出现自身抗体、肝组织学异常为特征。18%~50% 的 RA 患者都有不同程度的肝功能异常,不

明原因的轻度氨基转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰胺酶升高,被称为 RA 的肝脏表现。但是 RA 患者出现肝损伤时,很难确定其是 RA 的肝脏表现还是药物的潜在肝毒性导致^[36]。10%~60% 的 AIH 患者有非特异性的关节痛,2%~4% 的 AIH 患者合并有 RA 和混合结缔组织病^[37]。

有研究表明,患有自身免疫性风湿病的患者更容易患上相关的自身免疫性肝病^[38],但是其机制尚不清楚。这可能与异种核糖核蛋白 A2/B1 相关,其在 RA 和自身免疫性肝炎中均能检测^[39]。最近发现的白细胞介素可以通过与受体结合介导信号、激活信号通路,调节 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞的分化及功能,在 AIH 和 RA 中皆有异常表达^[40]。

2.1.2 治疗进展

肿瘤坏死因子可降低患者体内的 TNF- α 水平,减轻炎症反应,从而改善患者症状^[41]。抑制剂依那西普对部分 RA 合并 AIH 的患者有效^[42],大多数患者在使用免疫抑制剂后,关节症状几天后缓解、消失^[36]。

中医在治疗 AIH 时采用的药物多具有疏肝理气、滋阴补肾、健脾等功效,起到免疫调节的作用,效果较好且无不良反应^[43]。陈建杰教授认为本病为肝肾先天不足,后天耗伤肝脾,治宜滋肾柔肝。经治疗后患者的病情稳定,无不良反应及复发^[44]。

2.2 干燥综合征合并原发性胆汁性肝硬化

2.2.1 概述

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种自身免疫性、进展缓慢的胆汁淤积型肝病,以慢性胆汁淤积、抗线粒体抗体(AMA)阳性、非化脓性破坏性胆管炎和小叶间胆管破坏为特征,典型临床表现为疲劳和瘙痒^[45],然而,高达 60% 的患者可能没有临床症状(无症状 PBC)。干燥综合征是(sjogren syndrome, SS)一种淋巴细胞介导的、浸润性自身免疫性疾病,其特征是外分泌腺的破坏导致分泌功能障碍,典型表现为口干和干眼症^[46]。SS 患病率占总人数的 0.2~3.0%,在 40~60 岁的女性中更为常见^[47]。18%~20% 的 SS 患者发现肝脏异常,包括自身免疫性肝病和慢性病毒性肝炎^[34],但 PBC 几乎占了所有已确诊的肝病^[48]。SS 是 PBC 最常见的肝外表现之一,影响 3.5%~73% 的患者^[49]。

两者共存机制与免疫相关性较大,有相同的遗传易感性,都以免疫介导的组织损伤为共同特征,特别是在胆道和外分泌腺上皮组织中,被称为广泛性自身免疫性上皮炎^[50],但是其发病机制不确定,可能由潜在的免疫功能障碍、遗传、环境、激素等之间的相互作用引起^[49]。另外 PBC 和 SS 都是靶上皮细胞的炎症,可能存在共同的机制^[45]。

2.2.2 治疗进展

对于 PBC,唯一被批准的治疗方法是应用熊去氧胆酸^[51]。其可有效调节胆汁分泌,降低胆汁酸毒性,还可以有效控制患者内在的炎症细胞因子,从而保护肝细胞^[45,51]。糖皮质激素常作为熊去氧胆酸治疗无效患者的首要选择,其可抑制 NF-KB 和前列腺素^[50]。有实验研究结果表明,熊去氧胆酸联合泼尼松龙治疗 PBC 合并干燥综合征的效果优于单一使用熊去氧胆酸治疗^[51]。

中医学认为 PBC 属于“胁痛”“积聚”“黄疸”等范畴。

袁超等^[52]将本病辨证为阴虚血瘀证,运用自拟方柔肝补肾汤治疗,效果优于单用熊去氧胆酸胶囊治疗。刘平认为本病以气阴虚损为本,瘀热内蕴为标,治宜益气健脾、滋补肝肾,治疗效果良好^[53]。

2.3 系统性红斑狼疮合并原发性胆汁性肝硬化 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多系统自身免疫性疾病,是由遗传、环境和激素等因素共同作用的结果。其特征是血清和靶组织中存在抗双链DNA或抗组蛋白、免疫复合物等致病性自身抗体,通过激活补体系统导致严重炎症状态。SLE发病机制主要是由于先天免疫系统功能不全、自身耐受机制改变、凋亡细胞清除等多种免疫机制的缺失^[54]。

SLE患者并发PBC的发生率 $\leq 2\%$ ($0\% \sim 2.7\%$),PBC患者并发SLE的相关研究表明,其发病率 $\leq 2\%$ ($0\% \sim 3.7\%$)^[55]。两种疾病的共病机制可能是自身免疫、环境及遗传因素,骨桥蛋白也可能与PBC和SLE有着关联,其在炎症和免疫中有着重要的作用^[56-57]。SLE也可合并自身免疫性肝炎,但是相关文献很少。有研究表明,免疫球蛋白G可以评估AIH和SLE的预后^[58]。

3 小结与展望

就目前来看,风湿免疫病与肝肠疾病共病的机制可能与免疫、遗传、环境、激素等有关,炎症性肠病合并AS可能是遗传基因或者肠道菌群方面的影响,AIH与RA、PBC、SS则在免疫方面关系更为密切,但是其发病机制都尚不明确,还有待进一步研究发现。而且有些合并病起病隐匿、不易发现,临床治疗合并病又不能起到良好的治疗效果,尤其是自身免疫性肝病合并风湿免疫病。因此,临床上要注意胃肠疾病的共病以及积极治疗风湿免疫病的胃肠道变化,其疾病的发展及预后有着重要的影响。药物治疗大多使用拮抗剂抗肿瘤坏死因子,其不良反应还未明确,可能会增加合并症的发病率,但是其临床治疗效果优于激素类药物,其安全性有待考证。中医药治疗治病求本、未病先防、既病防变,在疾病治疗上标本兼顾。大量研究表明中西医结合治疗重叠病中的单个疾病的效果优于单纯使用西药,虽然在重叠病方面很少有具体文献阐述,但是不能否认,对于少数使用西药治疗无效的患者在中医药治疗后,其临床效果好、毒副作用、复发率低。重叠病的文献不多,发病机制不明确,药物毒副作用较大,今后,对于疾病的药物作用机制以及中医药在重叠病的运用还需要深入研究。

参考文献

- [1] 刘越,赵艳梅,夏群. 强直性脊柱炎的诊断与治疗进展[J]. 中国矫形外科杂志,2015,23(3):235-238.
- [2] 姜澜. 炎症性肠病并发自身免疫疾病患者的临床特点与治疗[J]. 现代实用医学,2018,30(1):70-72.
- [3] FLEISHER M, MARSAL J, LEE SD. Effects of vedolizumab therapy on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci. 2018,63(4):825-833.
- [4] MALATY HM, LO GH, HOU JK. Characterization and prevalence

- of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2017, 27(10):259-263.
- [5] OSSUM AM, PALM, LUNDER AK. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis in patients with Long-term inflammatory bowel disease: results from 20 years of follow-up in the IBSEN study[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(1):96-104.
- [6] AHN SM, KIM YG, BAE SH. Ileocolonoscopy findings in patients with ankylosing spondylitis: a single center retrospective study[J]. Korean J Intern Med, 2017, 32(5):916-922.
- [7] BREWERTON DA, HART FD, NICHOLLS A. Ankylosing spondylitis and HL-A 27[J]. Lancet, 1973, 1(7809):904-907.
- [8] SCHLOSSTEIN L, TERASAKI PI, BLUESTONE R. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis[J]. New England Journal of Medicine, 1973, 288(14):704-706.
- [9] 姚中强, 吴启富. 共激因子CD80在强直性脊柱炎肠道的表达[J]. 中华风湿病学杂志, 1999, 3(4):205-207.
- [10] MA X, LONG F, YUN Y. ORM DL3 and its implication in inflammatory disorders[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(6):1154-1162.
- [11] RASHID T, WILSON C, EBRINGER A. The link between ankylosing spondylitis, Crohn's disease, Klebsiella, and starch consumption[J]. Clin Dev Immunol, 2013(2013):872632.
- [12] 严瑾, 欧阳钦, 刘卫平. 肿瘤坏死因子- α 在溃疡性结肠炎中的表达及其作用探讨[J]. 胃肠病学, 2005, 10(5):269-272.
- [13] WANG CR, WENG CT, LEE CT. Rare occurrence of inflammatory bowel disease in a cohort of Han Chinese ankylosing spondylitis patients - a single institute study[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):13165.
- [14] EHRLICH D, JAMALUDDIN N, PISEGNA J. A challenging case of severe ulcerative colitis following the Initiation of secukinumab for ankylosing spondylitis[J]. Case Rep Gastrointest Med, 2018, 15(2018):9679287.
- [15] WALSH JA, SONG X, KIM G. Evaluation of the comorbidity burden in patients with ankylosing spondylitis treated with tumour necrosis factor inhibitors using a large administrative claims data set[J]. J Pharm Health Serv Res, 2018, 9(2):115-121.
- [16] 石啸双, 姜爱平. 盘龙针灸法为主治疗克罗恩病合并强直性脊柱炎1例[J]. 江苏中医药, 2015, 47(4):48-49.
- [17] 田明健, 肖瑞崇, 李东书. 基于经典理论和文献资料探讨克罗恩病中医诊疗[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(9):156-157.
- [18] 赵彦, 宋林萱. 克罗恩病中医证型分布规律及与体质分类关系的研究[J]. 双足与保健, 2017, 6(12):167-168.
- [19] 孙春全, 董甜甜, 庞亚铮, 等. 强直性脊柱炎并发溃疡性结肠炎案[J]. 中国针灸, 2017, 37(2):180.
- [20] 崔国宁, 刘喜平, 董俊刚, 等. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(4):370-373.
- [21] 周晓明, 顾庆华. 辨证分型中药内服结合外治治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(4):904-908.
- [22] 黄立, 王明怀, 赵海艳. 痰通瘀止痛方配合中医正骨手法治疗强直性脊柱炎50例[J]. 环球中医药, 2018, 11(10):1582-1585.

- [23] 赵敏明. 运用中医针灸综合治疗方法治疗强直性脊柱炎患者的临床效果观察[J]. 中外医学研究, 2018, 16(16): 147-149.
- [24] 郑凯, 沈洪, 陈静等. 克罗恩病合并强直性脊柱炎 1 例[J]. 河北医药, 2013, 35(14): 2238-2239.
- [25] CRAIQ E, CAPPELLI LC. Gastrointestinal and hepatic disease in rheumatoid arthritis[J]. Rheum Disclin North Am, 2018, 44(1): 89-111.
- [26] AYDIN Y, OZÇAKAR L, YILDIZ M. Liason between rheumatoid arthritis and ulcerative colitis[J]. Rheumatol Int, 2003, 23(1): 47-48.
- [27] CRUZ VA, YAMAGUCHI L, RIBEIRO CN. Ulcerative colitis and rheumatoid arthritis: a rare association—case report[J]. Rev Bras Reumatol, 2012, 52(4): 648-650.
- [28] ASADA Y, ISOMOTO H, SHIKUWA S. Development of ulcerative colitis during the course of rheumatoid arthritis: association with selective IgA deficiency[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(32): 5240-5243.
- [29] ANDRISANI G, GREMESE E, GUIDI L. Achievement of sustained deep remission with adalimumab in a patient with both refractory ulcerative colitis and seronegative erosive rheumatoid arthritis[J]. Reumatismo, 2013, 65(2): 75-78.
- [30] 宋杨达, 刘思雪, 钟英强. 生物制剂治疗炎症性肠病的进展与风险[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(19): 2964-2973.
- [31] 崔梅花, 刘献民, 牟方宏, 等. 英夫利昔单抗对溃疡性结肠炎大鼠的疗效评价与作用机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(2): 15-19.
- [32] 褚行琦. 昆明山海棠治疗溃疡性结肠炎合并类风湿 1 例[J]. 苏州医学, 2002, 2(1): 54.
- [33] 冯嫋嫋. 中医复合疗法治疗类风湿性关节炎临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(10): 1176-1177.
- [34] 申江曼, 方珣, 陈文莉, 等. 芎附痛痹汤联合中药穴位敷贴及熏蒸治疗类风湿性关节炎临床疗效[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(8): 1943-1946.
- [35] 刘福华, 尹国富, 石海军, 等. 经筋刀联合中医微创针刀镜治疗类风湿关节炎临床疗效观察[J]. 河南中医, 2018, 38(7): 1093-1096.
- [36] RADOVANOVIĆ—DINIĆ B, TEŠIĆ—RAJKOVIĆ S, ZIVKOVIĆ V. Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(5): 715-724.
- [37] WONG GW, HENEGHAN MA. Association of extrahepatic manifestations with autoimmune hepatitis[J]. 2015, 33(S2): 25-35.
- [38] POUPON R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update[J]. J Hepatol, 2010, 52(5): 745-758.
- [39] BELEOKEN E, LEH H, RNOUX A. SPRI-based strategy to identify specific biomarkers in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and autoimmune hepatitis[J]. PLoS ONE, 2013, 20, 8(12): e84600.
- [40] SU LC, LIU XY, HUANG AF. Emerging role of IL-35 in inflammatory autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(7): 665-673.
- [41] 杨群智, 张舸, 和晶. 类风湿关节炎患者肿瘤坏死因子- α -308(G/A)基因多态性与依那西普疗效相关性分析[J]. 河北医学, 2018, 24(5): 774-777.
- [42] PUROHIT T, CAPPELL MS. Primary biliary cirrhosis: pathophysiology, clinical presentation and therapy[J]. World J Hepatol, 2015, 7(7): 926-941.
- [43] 钱金花, 魏美美, 宋梦蝶, 等. 自身免疫性肝炎的中医辨证治疗用药特点及疗效[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(10): 2651-2653.
- [44] 薛建华, 吴香香, 成扬, 等. 陈建杰教授滋肾柔肝法治疗自身免疫性肝炎经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(1): 26-28, 31.
- [45] SELMI C, MERONI PL, GERSHWIN ME. Primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis[J]. J Autoimmun, 2012, 39(1-2): 34-42.
- [46] POPOV Y, SALOMON—ESCOTO K. Gastrointestinal and hepatic disease in sjogren syndrome[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2018, 44(1): 143-151.
- [47] LINS L, PARANÁ R, ALMEIDA REIS SR. Primary biliary cirrhosis and primary sjögren's syndrome: insights for the stomatologist[J]. Case Rep Gastroenterol, 2014, 8(2): 251-256.
- [48] KARP JK, AKPEK EK, ANDERS RA. Autoimmune hepatitis in patients with primary Sjögren's syndrome: a series of two-hundred and two patients[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2010, 3(6): 582-586.
- [49] CHALIFOUX SL, KONYN PG, CHOI G. Extrahepatic manifestations of primary biliary cholangitis[J]. Gut Liver, 2017, 11(6): 771-780.
- [50] ZHU Y, MA X, TANG X, et al. Liver damage in primary biliary cirrhosis and accompanied by primary sjögren's syndrome: a retrospective pilot study[J]. Cent Eur J Immunol, 2016, 41(2): 182-187.
- [51] 白晓莉, 管斌, 朱建荣. 熊去氧胆酸联合泼尼松龙治疗原发性胆汁性肝硬化合并干燥综合征[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(2): 226-229.
- [52] 袁超, 郝建梅, 陈香妮. 柔肝补肾汤治疗原发性胆汁性肝硬化效果观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 1297-1300.
- [53] 徐莹, 刘平, 慕永平. 刘平治疗原发性胆汁性肝硬化经验撷英[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(12): 1-4.
- [54] REKVIK OP, VAN DER VLAM J. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved[J]. Seminars in Immunopathology, 2014, 36(3): 301-311.
- [55] SHIZUMA T. Clinical characteristics of concomitant systemic lupus erythematosus and primary biliary cirrhosis: a literature review[J]. J Immunol Res, 2015: 713-728.
- [56] HAMMAMI S, Chaabane N, Mahmoudi H. Late-onset systemic lupus erythematosus-associated primary biliary cirrhosis[J]. Int Arch Med, 2013, 6(1): 3.
- [57] SHIZUMA T, KURODA H. A case of primary biliary cirrhosis which developed eight years after diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. Intern Med, 2011, 50(4): 321-324.
- [58] LIM DH, KIM YG, LEE D. Immunoglobulin G levels as a prognostic factor for autoimmune hepatitis combined with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Care & Research, 2016, 68(7): 995-1002.