

# 原发性硬化性胆管炎 25 例临床分析

李琳<sup>1</sup>, 李杨<sup>2</sup>, 林楠<sup>3</sup>, 宋军民<sup>1</sup>, 李岩<sup>1</sup>

1. 中国医科大学附属盛京医院消化内科, 辽宁 沈阳 110004;
2. 中国医科大学附属盛京医院重症医学科, 辽宁 沈阳 110004;
3. 中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004

**摘要:** **目的** 分析原发性硬化性胆管炎(PSC)患者的临床特点,提高对该病的诊治水平。**方法** 回顾性分析 2009 年 5 月至 2019 年 5 月住院治疗的 PSC 患者 25 例的临床资料,总结其临床表现、实验室和影像学检查特点、并发症和治疗方法。**结果** 25 例患者均诊断为大导管 PSC(其中 1 例合并小胆管损害),男 16 例,女 9 例;年龄 19~79 岁(中位年龄 57 岁)。确诊为 PSC 时临床表现:黄疸 10 例、腹胀 8 例、腹痛 7 例、乏力 7 例等。25 例患者中 8 例诊断为肝硬化(确诊 7 例,疑诊 1 例),4 例诊断为溃疡性结肠炎(与 PSC 同时 2 例,在 PSC 之前和之后各 1 例),合并自身免疫性肝炎、强直性脊柱炎和银屑病性关节炎各 1 例,无患者并发胆管癌。实验室化验:肝功能化验中  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(T-bil)升高最明显, $\gamma$ -GT 升高 22 例(中位值 215 U/L),ALP 升高 19 例(中位值 284 U/L),T-bil 升高 14 例(中位值 27.4  $\mu$ mol/L);22 例完成免疫球蛋白(Ig)定量化验,其中 IgG 升高 10 例(中位值 14.5 g/L),IgM 升高 6 例(中位值为 1.205 g/L);10 例完成抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)化验,3 例阳性(核周型 ANCA、抗蛋白酶 3 抗体和两者均阳性各 1 例);15 例完成抗核抗体(ANA)滴度化验,9 例升高(中位值 1:100),17 例完成 IgG4 化验,5 例升高(中位值 0.862 g/L)。25 例均完成磁共振胰胆管成像(MRCP)检查,其中 13 例表现肝外+肝内胆管受累,7 例表现为单独肝外胆管受累,5 例表现为单独肝内胆管受累;3 例进行肝穿刺活检,1 例符合小胆管 PSC 特点,1 例符合自身免疫性肝炎特点;1 例进行胃镜超声检查,其表现支持大导管 PSC 诊断。25 例患者中 20 例应用熊去氧胆酸治疗,9 例应用糖皮质激素治疗(其中 7 例同时用熊去氧胆酸),1 例应用胆管引流等方法缓解胆道梗阻;另 2 例对症治疗。**结论** PSC 好发于中年,男性略多于女性,肝功能、免疫学检验可提示诊断,确诊主要依靠 MRCP 检查,目前的主要治疗药物为口服熊去氧胆酸,但其疗效仍需进一步验证。

**关键词:** 原发性硬化性胆管炎;自身免疫性肝病;熊去氧胆酸;临床特点

中图分类号: R 575.7 R 593.2 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)07-0922-05

## Primary sclerosing cholangitis in 25 patients

LI Lin\*, LI Yang, LIN Nan, SONG Jun-min, LI Yan

\*Department of Gastroenterology, Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China

Corresponding author: SONG Jun-min, E-mail: songdoctor@sina.com

**Abstract: Objective** To analyze the clinical features of patients with primary sclerosing cholangitis (PSC) and refine the diagnostic accuracy and treatment. **Methods** The clinical data of 25 PSC patients hospitalized from May 2009 to May 2019 were analyzed retrospectively, and the clinical manifestations, laboratory and imaging features, concurrent diseases and therapeutic options were summarized. **Results** Out of 25 patients diagnosed with large-duct PSC (including 1 case complicated with small bile duct damage), there were 16 males and 9 females, aged 19-79 years with a median age of 57 years. The main clinical presentations were jaundice in 10 cases, abdominal distention in 8 cases, abdominal pain in 7 cases and fatigue in 7 cases. Liver cirrhosis was found in 8 cases, including 7 confirmed and 1 suspected; ulcerative colitis occurred in 4 cases, including 2 cases concurrently, 1 case before PSC and 1 case after PSC diagnosis; autoimmune hepatitis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis occurred in one case, respectively. There were no patients complicated with cholangiocarcinoma. In liver function test,  $\gamma$ -GT, ALP and T-Bil increased most obviously. Elevations of  $\gamma$ -GT were found in 22 cases (median value: 215 U/L), ALP in 19 cases (median value: 284 U/L), T-bil in 14 cases (median value: 27.4  $\mu$ mol/L). Out of 22 cases who completed quantitative analysis of immunoglobulin Ig, IgG increased in 10 cases (median value: 14.5 g/L), IgM increased in 6 cases (median value: 1.205 g/L). In 10 cases who received ANCA tests, 3

cases were positive (1 case of perinuclear ANCA, 1 case of antiprot ANA tests in 15 cases, elevation was found in 9 cases (median value 1:100). Out of 17 cases who received IgG4 tests, elevation was found in 5 cases (median value: 0.862 g/L). All the patients underwent MRCP examination, and 13 cases showed involvement of both extrahepatic and intrahepatic bile duct, 7 cases showed extrahepatic bile duct involvement alone, 5 cases showed intrahepatic bile duct involvement alone. After biopsy was conducted in 3 patients, 1 case presented with findings consistent with small-duct PSC, and 1 case was in line with the characteristics of autoimmune hepatitis. Endoscopic ultrasound was performed in one patient and supported the diagnosis of large-duct PSC. Out of 25 cases, 20 cases were treated with ursodeoxycholic acid (UDCA) and 9 cases with glucocorticoid (7 of which were also with UDCA), and 1 case performed with bile duct drainage, so that to relieve biliary obstruction, and other 2 cases were treated with symptomatic treatment. **Conclusions** PSC usually occurs in the middle-aged adults with a slight male predominance. Liver function and immunological tests could be suggestive of the disease. MRCP is the first-line diagnostic modality for PSC. UDCA is widely used in the treatment of PSC, but its efficacy is still to be validated.

**Key words:** Primary sclerosing cholangitis; Autoimmune liver disease; Ursodeoxycholate acid; Clinical features

自身免疫性肝病 (autoimmune liver disease, ALD) 是一组由自身免疫介导的肝胆疾病, 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), 即以原发的原发性胆汁性肝硬化)、原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 以及新近提出的 IgG4 相关性硬化性胆管炎 (IgG4-SC), 部分 ALD 可重叠存在, 即重叠综合征 (AOS)。PSC 最早于 1924 年由 Delbet 提出, 它是一种少见的胆管疾病, 以胆周纤维化为主要特征, 大约 90% ~ 95% 的 PSC 表现为大胆管受累 (即经典 PSC), 而 5% ~ 10% 仅仅累及小胆管 (即小胆管 PSC), 部分小胆管 PSC 可演变为大胆管 PSC。PSC 的病因和发病机制目前仍不清楚, 研究表明自身免疫、遗传和环境等因素发挥重要的作用。此外, 各种感染、药物等可能通过分子模拟等机制启动 PSC 的发生<sup>[1-4]</sup>。PSC 诊断时临床表现不典型或无症状, 易引起误诊或漏诊, 患者多预后不良, 肝功能衰竭和胆管癌是 PSC 患者死亡的主要原因<sup>[5-8]</sup>。为加强对该病的认识, 本研究回顾性分析 2009 年 5 月至 2019 年 5 月期间于我院住院患者中诊断明确的 25 例 PSC 患者的临床资料, 现将其临床特点总结如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究方法, 选取 2009 年 5 月至 2019 年 5 月就诊于中国医科大学附属盛京医院的 25 例 PSC 患者为研究对象。25 例患者中, 男 16 例, 女 9 例, 男女比例 1.8:1; 年龄 19 ~ 79 岁 (中位年龄为 57 岁)。因黄疸 (10 例, 40%)、腹胀 (8 例, 32%)、腹痛 (7 例, 28%)、乏力 (7 例, 28%) 等不适来诊。经实验室 (肝功能、免疫球蛋白定量、自身抗体等) 指标检测、影像学 [磁共振胰胆管成像 (MRCP), 增强 CT] 检查, 及部分肝穿刺病理学检测, 最终 25 例

均诊断为大胆管 PSC (其中 1 例合并小胆管损害)。25 例患者的一般资料 and 主要临床特征见表 1。

1.2 方法 从本院住院病案中收集所有患者的相关临床资料, 包括一般资料、临床表现、实验室和影像学检查、并发症/合并疾病, 以及治疗方法等, 并进行分析。数据录入 Excel 表 2007, 采用频数和构成比进行描述性统计。

## 2 结果

2.1 并发症/合并症 25 例患者中 8 例诊断为肝硬化 (确诊 7 例, 疑诊 1 例), 4 例诊断为溃疡性结肠炎 (与 PSC 同时 2 例, 在 PSC 之前和之后各 1 例), 合并 AIH、强直性脊柱炎和银屑病性关节炎各 1 例, 无患者并发胆管癌。

2.2 实验室检测结果 (1) 肝功能: 碱性磷酸酶 (ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -GT) 和总胆红素 (T-bil) 升高最明显,  $\gamma$ -GT 升高 22 例 (中位值 215 U/L), ALP 升高 19 例 (中位值 284 U/L), T-bil 升高 14 例 (中位值 27.4  $\mu$ mol/L)。(2) 免疫球蛋白 (Ig): 22 例完成 Ig 定量化验, 其中 IgG 升高 10 例 (中位值 14.5 g/L), IgM 升高 6 例 (中位值 1.205 g/L); 17 例完成 IgG4 化验, 5 例升高。(3) 自身抗体: 10 例完成中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 化验, 3 例阳性 (核周型 ANCA、抗蛋白酶 3 抗体和两者均阳性各 1 例); 15 例完成抗核抗体 (ANA) 滴度化验, 9 例升高 (中位值 1:100)。

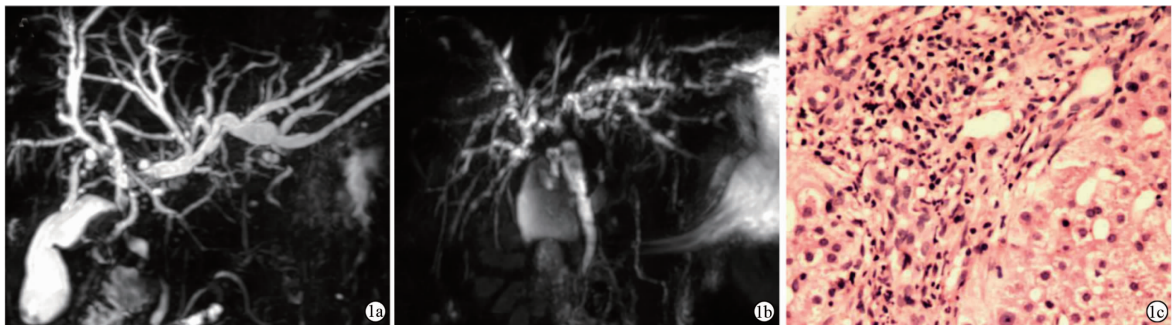
2.3 影像学 and 病理检查 25 例均完成 MRCP 检查, 其中 13 例表现肝外 + 肝内胆管受累, 7 例表现为单独肝外胆管受累, 5 例表现为单独肝内胆管受累。PSC 的 MRCP 特点为肝内外胆管节段性狭窄, 胆管壁增厚, 呈“枯树枝 (或修剪树枝)”样改变 (图 1a) 或呈“串珠样”改变 (图 1b), 或两者兼而有之。1 例进行腹部增强 CT 检查, 提示胆管壁增厚, 符合大胆管 PSC

诊断;1 例进行胃镜超声 (EUS) 检查,提示胆总管壁增厚,符合大胆管 PSC 诊断;3 例进行肝穿刺活检,1 例符合小胆管 PSC 的特点,表现为汇管区小胆管增生,伴纤维组织增生、淋巴细胞浸润,部分叶间胆管消失(图 1c);1 例符合 AIH 特点。

## 2.4 治疗方法 25 例患者中 20 例应用熊去氧胆酸

表 1 25 例 PSC 患者的主要临床特征

患者编号	性别	年龄	临床症状	Total Bil ( $\mu\text{mol/L}$ )	ALP (U/L)	r-GT (U/L)	IgG4 (g/L)	确诊方法	并发症/合并症	治疗
1	男	62	腹痛、厌油	18.2	270.1	196	未检测	MRCP + 生化和免疫学检查	无	熊去氧胆酸
2	女	72	乏力、食欲不振	19.2	284.5	371	未检测	MRCP + 生化和免疫学检查	无	熊去氧胆酸
3	女	60	乏力、腹胀	16.3	184.8	92	1.15	MRCP + 生化和免疫学检查	肝硬化?	熊去氧胆酸 + 糖皮质激素
4	男	65	胸闷、气短	20.4	31.9	23	0.29	MRCP + 生化和免疫学检查	肝硬化	熊去氧胆酸
5	女	54	上腹不适、乏力	18.3	284.8	321	2.13	MRCP + 生化和免疫学检查	肝硬化	熊去氧胆酸
6	男	64	乏力、厌油、周身黄染	76.1	74	89	未检测	MRCP + 生化和免疫学检查	无	对症支持
7	女	77	乏力、尿色深黄	82.8	126	278	未检测	MRCP + 生化和免疫学检查	肝硬化	熊去氧胆酸
8	男	79	皮肤瘙痒、巩膜黄染、腹胀	96.7	399	215	未检测	MRCP + 生化和免疫学检查	肝硬化	熊去氧胆酸
9	男	69	乏力、腹胀	10.5	100	90	未检测	MRCP + 腹部增强 CT + 生化和免疫学检查	无	熊去氧胆酸
10	女	56	乏力、尿色深黄	27.4	199.2	122	1.95	MRCP + 生化和免疫学检查	肝硬化	熊去氧胆酸 + 糖皮质激素
11	男	39	上腹痛、皮肤黄染	330.7	291.4	134	3.26	MRCP + 生化和免疫学检查	无	熊去氧胆酸 + 糖皮质激素
12	男	63	左上腹痛	20.1	155.8	249	11.20	MRCP + 生化和免疫学检查	无	熊去氧胆酸
13	男	62	上腹胀痛	555.5	195	76	0.15	MRCP + EUS + 生化和免疫学检查	无	熊去氧胆酸
14	女	57	食欲不振	28.2	227.2	166	0.61	MRCP + 生化和免疫学检查	肝硬化	熊去氧胆酸
15	男	44	尿色深黄	32.2	1031.2	1460	未检测	MRCP + 生化和免疫学检查 + 组织学	银屑病性关节炎	熊去氧胆酸 + 糖皮质激素
16	男	49	腹痛、腹胀	18	87	36	0.49	MRCP + 生化和免疫学检查	强直性脊柱炎	熊去氧胆酸
17	女	47	厌油、恶心	34.5	754	500	未检测	MRCP + 生化和免疫学检查	无	熊去氧胆酸
18	女	56	腹胀、腹痛、尿色深黄	213.4	298	244	0.80	MRCP + 生化和免疫学检查	溃疡性结肠炎	熊去氧胆酸
19	女	54	腹泻、便血	24.4	978	329	0.47	MRCP + 生化和免疫学检查	溃疡性结肠炎	熊去氧胆酸 + 糖皮质激素
20	男	62	腹胀、消瘦	5.6	66	35	0.86	MRCP + 生化和免疫学检查	无	对症支持
21	男	63	腹胀、皮肤黄染	259.6	794	442	1.12	MRCP + 生化和免疫学检查	无	糖皮质激素
22	男	19	腹泻	9.2	482	195	2.80	MRCP + 生化和免疫学检查 + 组织学	自身免疫性肝炎、溃疡性结肠炎	熊去氧胆酸 + 糖皮质激素
23	男	32	皮肤、巩膜黄染	84.5	446	850	3.26	MRCP + 生化和免疫学检查	无	熊去氧胆酸 + 糖皮质激素
24	男	38	黏液脓血便	20.5	284	331	0.71	MRCP + 生化和免疫学检查 + 组织学	溃疡性结肠炎	对症支持 + 糖皮质激素
25	男	57	腹痛、腹胀、皮肤黄染	135.5	416	350	<0.058	MRCP + 生化和免疫学检查	肝硬化	经皮经肝胆道穿刺引流术



注:1a:大胆管损害,MRCP 提示肝内胆管显著扩张,呈“枯树枝样”改变,肝外胆管狭窄;1b:大胆管损害,MRCP 提示肝内外胆管扩张,呈“串珠样”改变;1c:大胆管合并小胆管损害,肝脏组织学检查提示汇管区小胆管增生,伴纤维组织增生、淋巴细胞浸润,部分叶间胆管消失(HE 染色,  $\times 200$ )。

图 1 PSC 患者的影像学 and 病理学表现

### 3 讨论

通过一个小样本的回顾性研究,本研究分析了我院近 10 年诊断为 PSC 患者的临床特点。文献报道 PSC 好发于中青年,中位年龄为 30 ~ 40 岁<sup>[4]</sup>。本研究的中位年龄为 57 岁,可能与样本量较小有关。与 PBC 和 AIH 不同,PSC 多见于男性,文献报道男女比例大约为 2:1,本研究(1.8:1)与其接近。PSC 是一个缓慢发生的疾病,文献报道确诊时有 40% ~ 50% 的患者无明显症状,其余患者可表现黄疸、腹痛、乏力、皮肤瘙痒等症状,这些症状与胆汁淤积有关。部分患者可出现代谢性骨病(维生素 D 吸收障碍)。但本研究中所有患者确诊时均有临床症状,其中,肝外+肝内胆管受累最常见(52.0%),与之前文献报道相符<sup>[9]</sup>;其次为单独肝外胆管受累(28.0%)和单独肝内胆管受累(20.0%)。PSC 常与炎症性肠病(IBD)共存,文献报道西方国家 60% ~ 80% 的 PSC 并发 IBD,主要是溃疡性结肠炎(UC),但东方国家 IBD 的共患率较低(20% ~ 30%)<sup>[10-12]</sup>。而本研究提示共患率为 16.0%(4/25),可能与部分患者未行结肠镜检查有关。PSC 作为一种 ALD,也可与某些自身免疫性疾病共存,如桥本甲状腺炎、类风湿性关节炎、银屑病等,本研究观察到银屑病性关节炎和强直性脊柱炎各 1 例。此外,部分 ALD 可重叠存在,即 AOS,文献报道 PSC 与 AIH 重叠最为常见,本研究观察到 1 例 PSC 与 AIH 重叠。文献报道 PSC 与 AIH 重叠常见于青少年,本组 AOS 患者发病年龄为 14 岁,确诊年龄为 19 岁。

文献报道 PSC 的常见并发症包括:胆管狭窄、胆管炎、肝硬化、肝衰竭和胆管癌等。由于胆管周围纤维化,肝外胆管可表现为狭窄、胆汁流出不畅,可引起胆管炎或胆周脓肿。在病理学上,PSC 分为 4 期:Ⅰ期(门脉期)、Ⅱ期(门脉周围期)、Ⅲ期(纤维隔形成期)和Ⅳ期(肝硬化期)。本研究有两点与文献报道不同。第一,肝硬化比例较高,为 8 例,其中 1 例患者在诊断肝硬化后 5 年被诊断为 PSC;第二,如上所述,所有患者诊断时均表现有各种症状。分析其原因为:第一,本组早期 PSC 的诊断率低,这跟早期 PSC 缺乏特异性表现有关;第二,本院是区域会诊中心,收治的患者中病情严重者比例高。有研究报道,PSC 可并发胆管癌,而且 30% ~ 50% 的胆管癌出现在 PSC 确诊后 1 年之内,大多数胆管癌发生在显性狭窄(定义为胆总管直径 < 1.5 mm 或肝总管直径 < 1.0 mm)的基础上,这提示 PSC 确诊后需要仔细筛查有无胆管癌的存在<sup>[13-16]</sup>。就 PSC 患者中胆管癌的早期识别而

性最好的方式,但为有创检查<sup>[17-19]</sup>。其他包括血清 CA199、彩色超声多普勒、CT、EUS、MRCP 均可用于诊断,本研究中未观察到胆管癌。

尽管文献报道中 PSC 确诊时多无症状,但常表现为肝功能异常,部分患者表现为免疫学检查异常。PSC 的肝功能多表现为胆汁淤积性改变,如以 Bil、ALP 和  $\gamma$ -GT 升高为主,而肝脏炎症指标 ALT 和 AST 不升高或轻度升高,若明显升高,需注意与 PSC/AIH 重叠鉴别。AIH 患者多表现为 ANA 和 IgG 升高,PBC 多表现为 AMA 和 IgM 升高,与 AIH 和 PBC 相比,PSC 的免疫性检查缺乏特异性,仅部分 PSC 表现为 IgG 或 IgM 升高,本研究中 IgG 升高最常见(10/22),部分表现为 ANA 升高(9/15)。PSC 的确诊方法包括内镜下逆行性胰胆管造影(ERCP)和 MRCP 等,由于后者无创,逐渐成为近年来的首选诊断方法<sup>[20-21]</sup>。本研究中所有病例均经 MRCP 确诊。此外,肝脏活组织检查可提供部分诊断信息,其特异性表现为胆管周围同心圆性纤维化(洋葱皮样改变),但其发生率仅为 10%。因此,肝脏活组织检查不是诊断经典 PSC 的必要条件,它主要用于小胆管 PSC 和 AOS 的诊断。PSC 的鉴别诊断包括其他 ALD 或 AOS,其中最重要的是 IgG4-SC,它常与 IgG4 相关性胰腺炎并存。血清 IgG4 是一个重要的鉴别 PSC 和 IgG4-SC 的指标,但需要指出的是,约 9% ~ 12.5% 的 PSC 患者会表现 IgG4 升高<sup>[22-23]</sup>,而 IgG4-SC 的 IgG4 升高更加明显、比例更高,且对糖皮质激素敏感。此外,尚需除外继发性硬化性胆管炎(其发生与药物、感染和胆管缺血有关)。

PSC 目前尚无特异性治疗,UDCA 在临床实践中常被应用,部分研究提示有效,但总的疗效不确切,且高剂量 UDCA(28 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>)可能有害<sup>[24-27]</sup>。本研究中 20 例应用了 UDCA,剂量为 13 ~ 15 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>,近期疗效尚可,但未进行远期疗效观察,因此,UDCA 的疗效需进一步验证。国外有研究表明,若患者对 UDCA 发生不完全应答,UDCA 联合贝特类药物可显著改善生化指标和瘙痒症状<sup>[28]</sup>。尽管 PSC 为一种 ALD,但糖皮质激素和免疫抑制剂(如硫唑嘌呤和环孢素等)基本无效,本研究中 9 例患者应用糖皮质激素治疗,但未见显著疗效。PSC 晚期患者可出现胆管狭窄、梗阻、胆管炎等表现,因此,各种介入和内镜下治疗可能用于缓解患者的症状<sup>[29-30]</sup>。笔者曾遇到 1 例患者反复发生胆管炎和肝脓肿,最后进行 PTCD 治疗后缓解。文献报道很大比例的 PSC 患者最终需要进行原位肝移植。PSC 的主要死亡原因

为肝衰竭和胆管癌。因此,加强对患者肝功能的监测,并对胆管癌进行早期识别是影响患者预后的关键。

## 参考文献

- [1] Tabibian JH, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: a review and update [J]. *Liver Res*, 2017, 1(4): 221 - 230.
- [2] Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis [J]. *Gastroenterology* 2017, 152(8): 1975 - 1984, e8.
- [3] Singal AK, Stanca CM, Clark V, et al. Natural history of small duct primary sclerosing cholangitis: a case series with review of the literature [J]. *Hepatol Int*, 2011, 5(3): 808 - 813.
- [4] Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis—a comprehensive review [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6): 1298 - 1323.
- [5] Chapman MH, Webster GJM, Bannoo S, et al. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(9): 1051 - 1058.
- [6] Liu K, Wang R, Kariyawasam V, et al. Epidemiology and outcomes of primary sclerosing cholangitis with and without inflammatory bowel disease in an Australian cohort [J]. *Liver Int*, 2017, 37(3): 442.
- [7] Guerra I, Bujanda L, Castro J, et al. Clinical characteristics, associated malignancies and management of primary sclerosing cholangitis in inflammatory bowel disease patients: a multicenter retrospective cohort study [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(12): 1492 - 1500.
- [8] Bowlus CL, Lim JK, Lindor KD. AGA Institute Clinical Practice Update: Surveillance for Hepatobiliary Cancers in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(12): 2416 - 2422.
- [9] Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis [J]. *Gut*, 1996, 38(4): 610 - 615.
- [10] Nakamura K, Ito T, Kotoh K, et al. Hepatopancreatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2012, 5(1): 1 - 8.
- [11] Freeman E, Majeed A, Kemp W, et al. Long-term outcomes of primary sclerosing cholangitis: an Australian non-transplant tertiary hospital perspective [J]. *Intern Med J*, 2019, 49(3): 323 - 327.
- [12] Tanaka A, Takikawa H. Geoeconomics of primary sclerosing cholangitis: a critical review [J]. *J Autoimmun*, 2013, 46: 35 - 40.
- [13] Taghavi SA, Eshraghian A, Niknam R, et al. Diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis [J]. *Expert Rev Gastroenterol*, 2018, 12(6): 575 - 584.
- [14] Chasesa DM, Lindor KD. Cancer risk, screening and surveillance in primary sclerosing cholangitis [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2019, 65(3): 214 - 228.
- [15] Saadi M, Yu C, Othman MO. A Review of the Challenges Associated
- [16] Hilscher MB, Tabibian JH, Carey EJ, et al. Dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: a multicenter survey of clinical definitions and practices [J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(7): 836 - 844.
- [17] Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, et al. Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(6): 943 - 950.
- [18] Bangarulingam SY, Bjornsson E, Enders F, et al. Long-term outcomes of positive fluorescence in situ hybridization tests in primary sclerosing cholangitis [J]. *Hepatology*, 2010, 51(1): 174 - 180.
- [19] Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis [J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1356 - 1378.
- [20] Ehlken H, Zenouzi R, Schramm C. Risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: diagnosis and surveillance [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(2): 78 - 84.
- [21] Zenouzi R, Welle CL, Venkatesh SK, et al. Magnetic Resonance Imaging in Primary Sclerosing Cholangitis—Current State and Future Directions [J]. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(3): 369 - 380.
- [22] Tanaka A. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis [J]. *Gut Liver*, 2019, 13(3): 300 - 307.
- [23] Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(9): 2070 - 2075.
- [24] Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis [J]. *Hepatology*, 2010, 51(2): 660.
- [25] Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update [J]. *Gut*, 2012, 61(12): 1657 - 1669.
- [26] Imam MH, Sinakos E, Gossard AA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid increases risk of adverse outcomes in patients with early stage primary sclerosing cholangitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(10): 1185 - 1192.
- [27] Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 808 - 814.
- [28] Lemoine S, Pares A, Reig A, et al. Primary sclerosing cholangitis response to the combination of fibrates with ursodeoxycholic acid: French-Spanish experience [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(6): 521 - 528.
- [29] Tabibian JH, Baron TH. Endoscopic management of primary sclerosing cholangitis [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(7): 693 - 703.
- [30] Marya NB, Tabibian JH. Role of endoscopy in the management of primary sclerosing cholangitis [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2019, 11(2): 84 - 94.