·专家论坛·

DOI：10.12449/JCH250504

当原发性胆汁性胆管炎与其他结缔组织病共存时：思考与挑战

蔡思燕，魏　祎，王　旭，王　立，张奉春

中国医学科学院，北京协和医学院，北京协和医院风湿免疫科，国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心，疑难重症及罕见病国家重点实验室，风湿免疫学教育部重点实验室，北京 100730

通信作者：王立，wangli1@pumch.cn（ORCID：0000-0003-0899-5703）

摘要：原发性胆汁性胆管炎（PBC）是一种慢性、进展性自身免疫性肝病，常与结缔组织病（CTD）共存，这种共存可能改变PBC或CTD的自然病程或临床表型特征，并限制治疗用药的选择，导致临床诊疗决策棘手。由于涉及肝病学和风湿免疫学交叉学科，缺少大规模队列数据和深入的基础研究支持，临床对这些共存情况认识不足，相关证据较少，增加了临床诊疗的复杂性。本文总结了PBC与干燥综合征、系统性硬化症、系统性红斑狼疮、特发性炎性肌病等常见CTD的共病情况，分析相关免疫机制、临床表现、诊断难点、治疗策略以及预后情况。期待未来有更多的多学科协作，建立PBC与CTD共病队列，聚焦共病的基因背景、免疫机制及多组学研究，深入探讨发病机制和新型治疗靶点，并通过精准医学、人工智能技术等优化治疗策略，最大程度改善患者预后。

关键词：原发性胆汁性胆管炎；结缔组织疾病；诊断；治疗学

基金项目：中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金（2023-RW320-01）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目（2024-I2M-C&T-B-005）

Primary biliary cholangitis comorbid with other connective tissue diseases: Thoughts and challenges

CAI Siyan, WEI Yi, WANG Xu, WANG Li, ZHANG Fengchun

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Li, wangli1@pumch.cn (ORCID: 0000-0003-0899-5703)

Abstract: Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic progressive autoimmune liver disease that is often comorbid with other connective tissue diseases (CTDs), and such comorbidity can significantly alter the natural course or clinical phenotype of PBC or CTDs, limiting available therapeutic drugs and complicating clinical decision-making. Due to the involvement of the interdisciplinary subjects of hepatology, rheumatology, and clinical immunology and a paucity of large-scale cohort data and in-depth basic research, there is a limited understanding of such comorbidity in clinical practice, which increases the complexity of clinical diagnosis and treatment. This article summarizes the comorbidity of PBC with common CTDs such as Sjögren's syndrome, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and idiopathic inflammatory myopathies, and analyzes related immune mechanisms, clinical manifestations, diagnostic challenges, treatment strategies, and prognosis. It is expected to establish PBC-CTD comorbidity cohorts through future multidisciplinary collaborations, focus on genetic background, immune mechanisms, and multi-omics approaches, elucidate pathogenesis and novel therapeutic targets, and improve the prognosis of patients by optimizing treatment strategies through precision medicine and artificial intelligence.

Key words: Primary Biliary Cholangitis; Connective Tissue Diseases; Diagnosis; Therapeutics

Research funding: The Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2023-RW320-01); CAMS Innovation Fund for Medical Science (CIFMS) (2024-I2M-C&T-B-005)

原发性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis，PBC）是一种慢性、进展性胆汁淤积性自身免疫性肝病，主要特征为肝内小胆管的慢性非化脓性破坏，最终导致肝纤维化、肝硬化。PBC主要以肝脏为靶器官，也常有肺间质病变（interstitial lung disease，ILD）、肾小球病变、心肌损伤、肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）等肝外器官累及，且常与结缔组织病（connective tissue diseases，CTD）共存，增加了临床诊疗的复杂性。

研究显示，28.3%～46.6%的PBC患者与至少1种CTD[1-2]共存，常见为干燥综合征（Sjögren's syndrome，SS）、系统性硬化症（systemic sclerosis，SSc）、系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）、特发性炎性肌病（idiopathic inflammatory myopathies，IIM）及类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）等，不同国家或队列PBC合并CTD的发生率不同（表1）。另外，一项研究对体检发现的抗线粒体抗体（anti-mitochondrial antibody，AMA）或AMA-M2阳性者平均随访6.6年，发现仅0.6%发展为PBC[7]，提示虽然AMA是PBC的血清学标志物，但并非特异性指标，在药物性肝损伤、代谢相关脂肪性肝病和IIM、SLE、SSc、SS等CTD中亦可见AMA阳性[8]。近年来，遗传学、免疫学、多组学等多维度研究提示，PBC与CTD可能存在潜在的共同遗传基础和免疫失调等致病机制，未来研究聚焦这些疾病共同通路的重要作用靶点，有望优化其复杂临床场景的诊疗策略。

本文将总结PBC与上述CTD共存时的临床表型特点、诊断难点、治疗选择，以及可能的共同发病机制和对预后的影响，为临床管理提供更精准的参考，并聚焦临床亟需解决的问题，寻找下一步基础研究的切入点。

1 PBC与SS共存

多项队列研究发现，SS可能是PBC最常合并的CTD，尤其在亚洲国家。Deng等[9]分析了包括13 802例PBC患者的17项相关研究，结果显示，PBC合并SS的总体患病率为35%（3.5%～73%）。

全基因组关联研究发现，PBC与SS可能共享IL12A、STAT4等免疫相关基因遗传易感位点[10]。此外，EB病毒、巨细胞病毒、大肠埃希菌及幽门螺杆菌等病原因素，以分子模拟机制引发上皮细胞损伤，可能是PBC和SS的共同发病机制[11]。

与SS共存时，PBC本身常见的乏力、瘙痒等表现较轻[12]，口干、眼干、ILD等更加突出[13]，血清学可有IgG升高，类风湿因子阳性，抗SSA（Ro）和抗SSB（La）等抗体阳性[12-13]。SS和PBC共有的血清学指标是抗着丝点抗体（anti-centromere antibodies，ACA），ACA除了对CREST综合征［钙化（calcinosis）、雷诺现象（Raynaud's phenomenon）、食管运动障碍（esophageal dysmotility）、手指硬化（sclerodactyly）和毛细血管扩张（telangiectasia）］有较高特异性，也可见于其他CTD。

有研究表明，合并PBC的SS病情进展较快，死亡事件增多，预后更差[3]。研究显示，PBC合并SS患者肝硬化发生率高于单纯PBC患者（80.5% vs 66.8%），中位生存期更短（50个月 vs 72个月），提示可能需要更积极的治疗[3]。也有研究提示，PBC合并SS患者在肝纤维化进展、熊去氧胆酸（UDCA）治疗反应及无移植生存期方面，与单纯PBC患者无显著差异，即SS可能不影响PBC患者预后[14]。目前，SS合并PBC对患者长期预后的影响尚存在争议，未来需要更大规模的队列研究进一步探索。

SS与PBC共存时，需综合评估两种疾病的临床表型特征及主导疾病类型，若PBC为主要表现而SS仅有外分泌腺受累，则以PBC治疗为主，SS局部对症治疗（如玻璃酸钠滴眼液缓解眼干症状等）为辅，力求实现PBC生化应答，延缓肝纤维化进展；若SS为主要表现（如出现ILD、周

表1 不同研究中PBC合并CTD的发生率

Table 1 Comparative analysis of connective tissue disease comorbidity in primary biliary cholangitis patients across reported studies

合并情况	中国			意大利[5]（n=361）	美国[6]（n=1 032）	欧美多中心[1]（n=1 554）
	北京协和医院[2]（n=322）	北京地坛医院[3]（n=505）	北京友谊医院[4]（n=985）			
合并CTD（%）	46.6	35.0	25.1	61.2	32.0	28.3
合并SS（%）	37.6	26.3	14.2	34.3	10.0	8.3
合并SSc（%）	2.8	–	0.7	6.1	2.0	2.9
合并SLE（%）	3.7	0.4	0.6	2.2	3.0	1.7
合并IIM（%）	3.1	–	0.2	–	0.6	0.1
合并RA（%）	2.8	1.4	5.7	6.1	10.0	2.7

注："–"代表无相关数据。

围神经病变、肾损伤等）而PBC较轻，则需在UDCA基础上，选择吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤等肝损伤风险较小的慢作用抗风湿药物，或糖皮质激素、抗CD20单抗等，在控制SS稳定的前提下，避免加重肝脏损伤。

2 PBC与SSc共存

在欧美研究中PBC与SSc共存更为常见，在意大利研究中，PBC和SSc共存占所有PBC患者的12.3%[15]，在英国研究中为8%[16]，但在我国研究中为0.7%～2.8%[2,4]。这种差异可能与种族、遗传等因素相关。

全基因组关联研究揭示了PBC与SSc存在多个共同的遗传易感基因，如CD40、ERAP1（内质网氨肽酶1）等[17]。在免疫学方面，约25%的SSc患者中可检测到AMA[18]；9%～30%的PBC患者中可检测到ACA[19]，PBC合并SSc患者中ACA阳性率可高达80%[20]，提示ACA可能在两者共存中发挥重要作用[21]。有研究认为，部分ACA、AMA对CENP-A与PDC-E2（丙酮酸脱氢酶复合体E2亚基）共同抗原的交叉反应可能是PBC和SSc共同发病的潜在关键机制[18]，但该结论是基于单病例分析，故需进一步验证。

SSc与PBC共存时，临床表型多倾向于局限性SSc，且常以CREST综合征为特征性表现。其中，雷诺现象作为SSc合并PBC患者常见的首发症状，发生率为40%～50%，高于单纯PBC患者（18.6%）[2,21]。此外，PBC与SSc共存时，需特别警惕ILD和PAH的发生，此类并发症是PBC合并SSc患者预后不良的危险因素[21]。

当PBC合并SSc时，肝脏病变进展速度可能更快，患者总体预后较差。其显著特征为门静脉高压的早期发生，部分患者肝功能尚可时即出现食管胃底静脉曲张及破裂出血；肝脏病理可见门脉肝窦血管病（porto-sinusoidal vascular disease，PSVD），特异性表现为门静脉闭塞、结节性再生性增生、不完全性间隔肝硬化/纤维化等，早期诊断对改善患者预后至关重要[22]。既往研究表明，合并CREST综合征的PBC患者长期预后优于单纯PBC患者，肝脏相关死亡或肝移植风险较低[19]。然而，David等[23]通过回顾性分析发现，SSc合并PBC患者在随访期间新发肝硬化的风险显著高于单纯PBC患者（16.7% vs 0%，P=0.01），这可能与UDCA治疗延迟（33.3%的患者未及时用药）或剂量不足（仅62.5%的患者接受规范治疗）相关。在UDCA治疗反应方面，该研究虽未发现组间统计学差异（66.6% vs 78.5%，P=0.45），但因样本量限制，需谨慎解读。

SSc多呈慢性进展型病程，对激素和免疫抑制剂反应较差，在皮肤肿胀期或初次发现ILD/PAH时，可尝试中小剂量激素治疗，避免用量过大诱发硬皮病肾危象。SSc和PBC共存时若发现早发门静脉高压，而肝功能尚可（白蛋白、凝血酶原时间、血氨等合成、解毒功能正常），如肝穿刺病理支持PSVD，则可尝试激素治疗。对于肝功能较差的患者，由于激素促进蛋白分解，可使血氨升高，有诱发肝性脑病的风险，因此需权衡利弊后制订个性化方案。此外，部分合并ILD和PAH的患者需联用免疫抑制剂及抗纤维化、降肺动脉压力等靶向药物，应密切监测肝功能，警惕药物性肝损伤等情况。严重门静脉高压患者，必要时可考虑脾切除术、经颈静脉肝内门体分流术等，可阻断进一步对肝脏的损伤。由于SSc患者可能存在心肺功能障碍及皮肤硬化影响伤口愈合等特殊情况，故全身管理和多学科合作在围手术期尤为重要[24]。

3 PBC与SLE共存

PBC合并SLE的发生率为0.4%～3.7%[2-3]。在SLE患者中，除抗核抗体、抗双链DNA（dsDNA）、抗Sm抗体等典型抗体外，部分亦可检测到AMA、AMA-M2、抗gp210及抗sp100等抗体。据报道，约7.4%的SLE患者存在AMA-M2阳性[25]，但需注意，仅有抗体阳性而缺乏胆汁淤积或肝损伤证据时，通常不单独确诊PBC，且并非所有存在上述抗体的SLE患者均会发展为PBC。

研究发现，IRF5-TNPO3基因簇可能是PBC与SLE共有的遗传易感区域[26]，SOCS3、STAT1基因在PBC和SLE共病中也可能具有潜在作用[27]。以JAK-STAT信号通路为例，肝脏中的Th1样细胞通过JAK-STAT信号通路活化，促进炎症反应，在PBC中起到关键作用[28]。JAK抑制剂在SLE中也显示了良好的安全性和一定的有效性，尤其在携带STAT4风险基因的患者中效果更为显著[29]。

SLE常有肾脏、中枢神经系统等重要脏器受累，部分起病急、发展快，病情危重，且活动期时全身炎症反应显著，因此，与SLE共存时，PBC多为“配角”。但部分患者以肝损伤甚至肝硬化为首发表现，病理支持PBC并伴有抗dsDNA、抗核小体抗体、抗Sm抗体等多种自身抗体阳性，且缺如SLE其他脏器受累表现，经UDCA治疗效果欠佳，加用激素、免疫抑制剂后病情稳定，提示肝脏病变可能由两病共同作用导致。

与单纯PBC患者相比，PBC合并SLE患者的血清IgM和GGT水平较低[2]，提示胆管免疫损伤可能略轻，SLE也许是一种保护因素。也有研究显示，PBC合并SLE患

者表现出了较差的UDCA生化反应，长期随访中的不良事件发生率与单纯PBC患者相似，仍需进一步探究以明确SLE对PBC患者的具体影响及其机制[30]。

目前，SLE的治疗以激素和免疫抑制剂为主，如常规治疗效果不佳，可考虑CD20单抗、针对BAFF通路的贝利尤单抗、泰它西普等生物制剂，其肝损伤风险可能较低，在当前是SLE合并PBC患者较优的治疗选择。

4 PBC合并IIM

IIM包括皮肌炎/多肌炎、抗合成酶综合征、免疫介导坏死性肌病和包涵体肌炎等，主要累及横纹肌，包括四肢近端肌肉、吞咽肌、呼吸肌等，部分患者还可能出现心肌受累，引发心律失常和左室射血分数下降。另外，IIM还可突出表现为快速进展的ILD，或伴有恶性肿瘤，显著影响患者寿命和生活质量。肌炎特异性抗体包括抗Jo-1（组氨酰-tRNA合成酶）抗体、抗MDA-5（黑色素瘤分化相关基因5）抗体、抗NXP2（核基质蛋白2）抗体等。PBC合并IIM并不常见，但临床特征鲜明，较易出现心肌或呼吸肌受累。

研究显示，PBC队列中IIM发生率为3.22%（34/1 055），而IIM患者中PBC发生率为0.95%（34/3 565），多表现为多发性肌炎（76.5%）[31]。伴发IIM可能是PBC患者心脏受累的独立危险因素[32]。

作为PBC的特征性抗体，AMA在IIM中的阳性率为2.5%～11.3%[33-34]，越来越多的研究已将AMA-M2作为肌炎相关性抗体。AMA-M2阳性的IIM被认为是一种独特亚型，与其他类型肌炎存在差异，如病程较长，且伴随心脏和呼吸肌受累，具体表现包括心律失常、心肌炎、心力衰竭和呼吸衰竭等。其肌肉病理特征与免疫介导的坏死性肌炎相似，主要表现为肌肉纤维的坏死和再生，广泛的MHC-Ⅰ（主要组织相容性复合体Ⅰ类分子）表达、肌膜补体沉积和炎症细胞浸润，少数病例还可见肉芽肿性炎，缺乏明显的束周萎缩[35]。

研究显示，AMA-M2可能是IIM患者心肌受累的独立危险因素[36]。心肌受累的IIM患者需注意筛查AMA，以免漏诊该亚型。除AMA外，抗gp210抗体也可出现于IIM合并PBC患者[31]。此外，AMA与其他肌炎抗体可同时存在，若抗MDA-5抗体阳性，需特别关注肺部情况；若抗TIF-1γ抗体阳性，则需重点排查恶性肿瘤。

大多数IIM患者起病隐匿，可仅表现为乏力、纳差，肌酸激酶伴ALT、AST水平升高，或合并AMA阳性，易被误诊为肝脏疾病而就诊于消化科或肝病科。由于肌炎抗体谱检查并非常规项目，应在问诊时关注患者有无特异性皮疹（向阳疹、关节伸面Gottron丘疹等），详细评估四肢肌力和肺部听诊，并及时筛查肌酶谱、肌炎抗体谱、肺部高分辨CT及心脏超声等，以实现早诊早治。

PBC与IIM共存一旦影响心肌，可导致致命性心律失常或严重心功能损伤，呈急性或亚急性进展，需迅速评估病情并积极干预。必要时可考虑激素冲击疗法（0.5～1 g甲泼尼龙，3～5 d），肝功能允许时可考虑环磷酰胺、甲氨蝶呤等免疫抑制剂加强治疗，以最大限度保护心脏功能。

5 PBC与其他CTD共存

除上述常见的CTD，PBC还可能与RA、IgG4相关疾病（IgG4-related disease，IgG4-RD）和系统性血管炎等疾病共存。

据报道，1.4%～10%的PBC患者合并RA[3,6]。现有证据未明确提示两者共存会显著改变彼此的自然病程或预后。治疗此类合并病例时，需要在管理RA的同时密切监测肝功能，以确保两种疾病均得到有效管理[37]。

PBC合并IgG4-RD较罕见，但有PBC合并IgG4相关自身免疫性胰腺炎、IgG4相关性硬化性胆管炎[38]、IgG4相关性腹膜后纤维化[39]的个案报道。

PBC与系统性血管炎共存的情况仅见于个案报道，如PBC合并显微镜下多血管炎[40]、巨细胞动脉炎[41]等。

6 总结与展望

PBC在临床上常与SS、SSc、IIM、SLE等CTD共存或有家族聚集倾向，提示PBC与这些疾病可能在免疫或遗传通路上存在共同机制，但目前既缺乏发病机制的研究，也缺少相关队列预后随访，更缺少多中心大规模的临床研究，导致在临床时缺乏基于高质量循证医学证据的个体化诊疗指南或专家共识，治疗策略不一。因此，亟需构建相应的动物模型，或从家系入手，寻找遗传学突破点，并深入探讨发病机制。探索潜在的共同发病通路有助于揭示临床表型的异质性，为精准治疗提供依据。

未来研究可聚焦以下方向以突破当前的瓶颈。首先，深化机制探索，运用多组学技术解析PBC与CTD共病的分子网络，重点探索标志性抗体表位特点及与临床表型的相关性。其次，应加强新型治疗策略的开发与验证，未来治疗靶点应聚焦于交叉免疫通路（如JAK-STAT通路、B细胞-T细胞交互作用），并探索精准疗法，如嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）免疫疗法和抗体偶联药物。临

床管理方面,建立肝病科与风湿免疫科联合诊疗体系,制订标准化的共病筛查路径,并利用人工智能驱动的决策支持系统,整合临床、影像及组学数据,帮助动态调整治疗方案,提升治疗的精确性和个体化水平。

未来的研究范式需革新,前瞻性队列的建设和国际协作网络的整合将提供更高质量的数据,同时,真实世界证据的积累将有助于评估新型疗法(如JAK抑制剂、抗CD20单抗)的长期疗效与安全性。此外,类器官模型与动物实验将加速靶向药物的筛选,而表观遗传干预策略可能成为新的治疗方向,为疾病的长期管理提供新的思路。

随着医学科技的不断进步,精准医疗在自身免疫性疾病管理中展现出重要前景。通过整合多维度数据(如基因、环境、生活方式、临床病史等)和先进技术(如大数据分析、机器学习模型),未来有望实现对疾病风险的早期预测、精细化表型分类以及高风险人群的识别,从而为患者提供个体化的诊断和治疗方案[42]。

总之,PBC与CTD的共病研究正处于从现象描述向机制解析的转型期。未来的突破不仅依赖于跨学科的合作与技术创新,还需结合临床实践,从"对症治疗"向"病因干预"的转变,将为患者带来显著的生存质量改善,助力精准医学的新时代。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 蔡思燕负责文献查找,撰写论文;魏祎、王旭协助论文写作和修改;王立负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿;张奉春负责论文审核与指导。

参考文献:

[1] EFE C, TORGUTALP M, HENRIKSSON I, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(4): 936-942. DOI: 10.1111/jgh.15214.

[2] WANG L, ZHANG FC, CHEN H, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: A population-based cohort study[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(31): 5131-5137. DOI: 10.3748/wjg.v19.i31.5131.

[3] LIU YW, HAN K, LIU C, et al. Clinical characteristics and prognosis of concomitant primary biliary cholangitis and autoimmune diseases: A retrospective study[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2021, 2021: 5557814. DOI: 10.1155/2021/5557814.

[4] 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.

[5] 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.

[6] GERSHWIN ME, SELMI C, WORMAN HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: A controlled interview-based study of 1032 patients[J]. Hepatology, 2005, 42(5): 1194-1202. DOI: 10.1002/hep.20907.

[7] LI HL, LIU S, WANG X, et al. Prediction of primary biliary cholangitis among health check-up population with anti-mitochondrial M2 antibody positive[J]. Clin Mol Hepatol, 2025, 31(2): 474-488. DOI: 10.3350/cmh.2024.0416.

[8] ZENG X, LV TT, LI SX, et al. Patients with AMA/anti-sp100/anti-gp210 positivity and cholestasis can manifest conditions beyond primary biliary cholangitis[J]. J Clin Transl Hepatol, 2025, 13(3): 200-206. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00374.

[9] DENG XL, LI JH, HOU SH, et al. Prevalence and impact of Sjögren's syndrome in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Hepatol, 2022, 27(6): 100746. DOI: 10.1016/j.aohep.2022.100746.

[10] SUN Y, ZHANG WC, LI BS, et al. The coexistence of Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis: A comprehensive review[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(2-3): 301-315. DOI: 10.1007/s12016-015-8471-1.

[11] QIN MT, WANG XF. Further understanding of the pathogenesis of infectious factors involved in primary Sjögren's syndrome and primary biliary cholangitis[J]. Chin J Pract Intern Med, 2017, 37(6): 525-528. DOI: 10.19538/j.nk2017060111.
秦沐婷, 王晓非. 感染性因素参与原发性干燥综合征和原发性胆汁性胆管炎发病机制的再认识[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(6): 525-528. DOI: 10.19538/j.nk2017060111.

[12] GAO LX, WANG L, ZHANG FC. Clinical characteristics of primary biliary cirrhosis complicating Sjögren's syndrome[J]. Natl Med J China, 2013, 93(43): 3457-3459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.43.013.
高丽霞, 王立, 张奉春. 原发性胆汁性肝硬化合并干燥综合征的临床特点分析[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(43): 3457-3459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.43.013.

[13] WEN ZH, YAO FL, LING Q, et al. Similarities and differences between primary biliary cholangitis and Sjogren's syndrome[J]. Med J Natl Defending Forces Southwest China, 2019, 29(11): 1108-1110. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2019.11.006.
文振华, 姚芳玲, 凌青, 等. 原发性胆汁性胆管炎有无合并干燥综合征的异同[J]. 西南国防医药, 2019, 29(11): 1108-1110. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2019.11.006.

[14] NI P, MEN RT, SHEN MY, et al. Concomitant Sjögren's syndrome was not associated with a poorer response or outcomes in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2019, 2019: 7396870. DOI: 10.1155/2019/7396870.

[15] MARASINI B, GAGETTA M, ROSSI V, et al. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: An appraisal of 170 Italian patients[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60(11): 1046-1049. DOI: 10.1136/ard.60.11.1046.

[16] WATT FE, JAMES OF, JONES DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: A population-based cohort study[J]. QJM, 2004, 97(7): 397-406. DOI: 10.1093/qjmed/hch078.

[17] LUO Y, KHAN A, LIU L, et al. Cross-phenotype genome-wide association study on the shared genetic susceptibility to systemic sclerosis and primary biliary cholangitis[J]. Arthritis Rheumatol, 2025, 77(6): 727-739. DOI: 10.1002/art.43081.

[18] FAVOINO E, GRAPSI E, BARBUTI G, et al. Systemic sclerosis and primary biliary cholangitis share an antibody population with identical specificity[J]. Clin Exp Immunol, 2023, 212(1): 32-38. DOI: 10.1093/cei/uxad012.

[19] RIGAMONTI C, BOGDANOS DP, MYTILINAIOU MG, et al. Primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis: Diagnostic and clinical challenges[J]. Int J Rheumatol, 2011, 2011: 976427. DOI: 10.1155/2011/976427.

[20] AKIMOTO S, ISHIKAWA O, TAKAGI H, et al. Immunological features of patients with primary biliary cirrhosis (PBC) overlapping systemic sclerosis: A comparison with patients with PBC alone[J]. J

Gastroenterol Hepatol, 1998, 13(9): 897-901. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00758.x.
[21] LIU RR, LI MT, FEI YY, et al. Clinical features of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis[J]. Chin J Rheumatol, 2010, 14(11): 746-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.11.006.
刘润荣, 李梦涛, 费允云, 等. 系统性硬化病合并原发性胆汁性肝硬化的临床分析及文献复习[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(11): 746-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.11.006.
[22] LIU L, LIU JK, LIU TT, et al. Research advances in porto-sinusoidal vascular disease[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(10): 2378-2382. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.10.034.
刘靓, 刘江凯, 刘甜恬, 等. 肝门-窦血管疾病的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(10): 2378-2382. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.10.034.
[23] DAVID C, CHAIGNE B, HOLLANDE C, et al. Primary biliary cholangitis and systemic sclerosis (Reynolds syndrome): A case-control study[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(7): 102842. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102842.
[24] TONUTTI A, PUGLIESE N, CERIBELLI A, et al. The autoimmune landscape of Porto-sinusoidal vascular disorder: What the rheumatologist needs to know[J]. Semin Arthritis Rheum, 2024, 67: 152467. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2024.152467.
[25] AHMAD A, HEIJKE R, ERIKSSON P, et al. Autoantibodies associated with primary biliary cholangitis are common among patients with systemic lupus erythematosus even in the absence of elevated liver enzymes[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 203(1): 22-31. DOI: 10.1111/cei.13512.
[26] ZHONG M, AN HJ, GAN HT. Causal associations between systemic lupus erythematosus and primary biliary cholangitis: A bidirectional Mendelian randomization study[J]. Heliyon, 2024, 10(14): e34971. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34971.
[27] WU LY, LI SH, WU CJ, et al. Causal relationship between systemic lupus erythematosus and primary liver cirrhosis based on two-sample bidirectional Mendelian randomization and transcriptome overlap analysis[J]. Arthritis Res Ther, 2024, 26(1): 10. DOI: 10.1186/s13075-023-03235-z.
[28] JIN CL, JIANG PL, ZHANG ZR, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the pro-inflammatory roles of liver-resident Th1-like cells in primary biliary cholangitis[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8690. DOI: 10.1038/s41467-024-53104-9.
[29] HASNI SA, GUPTA S, DAVIS M, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3391. DOI: 10.1038/s41467-021-23361-z.
[30] FAN XL, MEN RT, NI P, et al. Concomitant systemic lupus erythematosus might have a negative impact on the biochemical responses to treatment in patients with primary biliary cholangitis[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(3): 795-803. DOI: 10.1007/s10067-019-04853-2.
[31] WU J, YIN Y, HAN XX, et al. Clinical characteristics of primary biliary cirrhosis-idiopathic inflammatory myopathy overlap syndrome: A single center study[J]. Am J Med Sci, 2025, 369(2): 166-175. DOI: 10.1016/j.amjms.2024.08.005.
[32] BIAN SN, CHEN H, WANG L, et al. Cardiac involvement in patients with primary biliary cholangitis: A 14-year longitudinal survey-based study[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194397. DOI: 10.1371/journal.pone.0194397.
[33] ZHANG L, YANG HB, LEI JP, et al. Muscle pathological features and extra-muscle involvement in idiopathic inflammatory myopathies with anti-mitochondrial antibody[J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(4): 741-748. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.05.019.
[34] FUJISAKI S, TSUCHIDA K, SEKIYA Y, et al. A case of chronic heart failure complicated by primary biliary cholangitis and skeletal myopathy[J]. Int Heart J, 2022, 63(5): 963-969. DOI: 10.1536/ihj.21-837.
[35] NISHIMORI Y, TANBOON J, OYAMA M, et al. Anti-mitochondrial M2 antibody-positive myositis may be an independent subtype of autoimmune myositis[J]. J Neurol, 2025, 272(3): 206. DOI: 10.1007/s00415-025-12945-0.
[36] ZHANG LX, ZHU HY, YANG PT, et al. Myocardial involvement in idiopathic inflammatory myopathies: A multi-center cross-sectional study in the CRDC-MYO Registry[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(11): 4597-4608. DOI: 10.1007/s10067-021-05828-y.
[37] POLIDO-PEREIRA J, RODRIGUES AM, CANHÃO H, et al. Primary biliary cirrhosis in a rheumatoid arthritis patient treated with rituximab, a case-based review[J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(2): 385-389. DOI: 10.1007/s10067-011-1879-y.
[38] KONG RN, GAO J. A case of primary biliary cholangitis combined with IgG4 related diseases[DB/OL]. Chin Clin Case Database, 2022, 4(1): E06531. DOI: 10.3760/cma.j.cmcr.2022.e06531.
孔瑞娜, 高洁. 原发性胆汁性胆管炎合并IgG4相关性疾病1例[DB/OL]. 中国临床案例成果数据库, 2022, 4(1): E06531. DOI: 10.3760/cma.j.cmcr.2022.e06531.
[39] HUANG X, LU B, LI M, et al. IgG4-related retroperitoneal fibrosis overlapping with primary biliary cirrhosis and primary Sjögren's syndrome: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(26): e11303. DOI: 10.1097/MD.0000000000011303.
[40] IANNONE F, FALAPPONE P, PANNARALE G, et al. Microscopic polyangiitis associated with primary biliary cirrhosis[J]. J Rheumatol, 2003, 30(12): 2710-2712.
[41] MANZO C, MASLINSKA M, CASTAGNA A, et al. Antimitochondrial antibodies and primary biliary cholangitis in patients with polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(4): 350. DOI: 10.3390/medicina57040350.
[42] KAYSER C, DUTRA LA, DOS REIS-NETO ET, et al. The role of autoantibody testing in modern personalized medicine[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2022, 63(2): 251-288. DOI: 10.1007/s12016-021-08918-6.

收稿日期：2025-03-06；**录用日期：**2025-04-15
本文编辑：葛俊

引证本文：CAI SY, WEI Y, WANG X, et al. Primary biliary cholangitis comorbid with other connective tissue diseases: Thoughts and challenges[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 817-822.
蔡思燕, 魏祎, 王旭, 等. 当原发性胆汁性胆管炎与其他结缔组织病共存时: 思考与挑战[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 817-822.