

原发性胆汁性肝硬化自身抗体谱研究进展

王雪松, 李永哲

王雪松, 李永哲, 中国医学科学院中国协和医科大学 北京协和医院检验科 北京市 100730
国家自然科学基金资助项目, No.30471617
国家高技术研究发展计划(863计划)重大专项基金资助项目, No.2002AARZ2011

通讯作者: 李永哲, 100730, 北京市, 中国医学科学院中国协和医科大学 北京协和医院检验科. yongzhelipumch@yahoo.com.cn
电话: 010-65295416 传真: 010-65295416
收稿日期: 2005-11-23 接受日期: 2005-12-24

摘要

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种慢性渐进性胆汁淤积性肝脏疾病, 以小胆管破坏为主要组织学特征的非化脓性炎症, 并以血清中出现特征性自身抗体为主要标志. 自身抗体对该病发病机制、诊断、治疗及预后均有重要意义. 我们就PBC自身抗体谱研究进展作简要综述.

关键词: 肝硬化; 胆汁性; 自身抗原; 自身抗体

王雪松, 李永哲. 原发性胆汁性肝硬化自身抗体谱研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(3):245-249
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/245.asp>

0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是以肝内细小胆管非化脓性进行性破坏, 伴门脉炎症性改变为主要特征, 并有长期持续性肝内胆汁淤积、最终导致纤维化和肝硬化的慢性进展性自身免疫性疾病. PBC在中老年女性中多见, 男女比例为1:8^[1]. 近年来, 该病在城市人口中有增高的趋势^[2]. 这种趋势可能与人们对疾病认识的加深和诊断技术的增高, 特别是对自身免疫性肝病相关自身抗体筛选的临床应用有关, 但也不排除该病发病率增加的可能. PBC的病因不明, 该病常合并其他器官自身免疫性疾病. 在该病中几乎所有患者均存在特异性自身抗体和自身反应性T细胞反应, 因此被称为是一种器官特异性的自身免疫性疾病. 在疾病的早期治疗选用的是熊脱氧胆酸(UDCA), 其在临床中显示了很好的治疗效果. 而在疾病的晚期通常使用的是肝移植的方法, 术后患者生活质

量较高^[3,4]. 我们就PBC主要自身抗体的特征及其临床意义进行了如下阐述.

1 抗线粒体抗体 (antimitochondrial antibody, AMA)

自从1965年人们首次发现PBC患者血清中存在抗线粒体抗体以来, 此自身抗体已成为诊断PBC的主要检查项目. 通常是在大鼠肾组织冰冻切片抗原基质上使用间接免疫荧光的方法检测此自身抗体. 1980年以后, 使用患者血清筛选表达文库, 发现这种cDNA编码的优势线粒体抗原是二氢硫辛酰胺脱氢酶的亚单位, 其主要成分为丙酮酸脱氢酶复合体. 后来使用ELISA和免疫印迹的方法证明, 其抗体主要是与丙酮酸脱氢酶复合体E2相反应, 约占PBC患者中的95%. 高滴度AMA是PBC患者的重要血清学标志^[5], 并且这种高滴度AMA可在PBC的临床、生化和组织学表现之前就出现. 因此, AMA检测成为诊断PBC的重要检测项目.

AMA可分为M1-M9共9个亚型, 其中M2为PBC特异性抗体. M2的靶抗原为线粒体上2-氧酸脱氢酶复合体(2-OADC)的一些成分^[6]. 2-OADC包括丙酮酸脱氢酶复合体E2亚单位(PDC-E2)、支链2-酮酸脱氢酶复合体E2亚单位(BCOADC-E2)、2-酮戊二酸脱氢酶复合体E2亚单位(OGDC-E2)以及二氢硫辛酰胺脱氢酶结合蛋白(E3BP), 最常见的反应是针对PDC-E2. 在一项研究中显示^[7], 83例AMA阳性的PBC患者中, 有81例与74 ku的PDC-E2和55 ku的E3BP进行反应; 仅有2例与52 ku的BCOADC相反应. PDC的抗原表位主要位于内酯酰区和部分外酯酰区, 在PBC患者血清中阳性率为95%; BCOADC和OGDC的抗原表位位于酯酰区, 阳性率分别为38%, 39%-88%^[8,9]. 三种抗原之间无交叉反应, 其联合检测阳性率可达95%-99%, 而且特异性也很高.

除M2型抗线粒体抗体外, 其他各型抗线粒体抗体(如M4、M8、M9)对PBC的检测也有重要意义. 有研究者曾用免疫荧光法检测78例PBC

■背景资料

本文对近年来国内外关于PBC自身抗体相关研究进行了综述, 分别对PBC特异性抗体抗线粒体抗体、抗核抗体及其他的PBC相关自身抗体进行了阐述, 并对抗核抗体中的抗核点抗体、抗核包膜自身抗体及抗SOX13抗体进行了分类介绍, 重点描述了抗Sp100抗体、抗早幼粒细胞性白血病(PML)抗体、抗gp210抗体、抗P62抗体及抗核板素B受体(LBR)抗体、抗核板素相关多肽(anti-LAP)抗体、抗板层素抗体(ALA).

患者^[10],有74例(94.9%)为抗M2阳性,其中30例M2阳性患者中有16例(53.3%)抗M4阳性和4例(13.3%)抗M9阳性。M2伴M4、M8阳性多见于PBC严重类型,M2伴M9阳性多见于轻型患者以及PBC患者的亲属。在检测抗M4、M8、M9抗体时使用免疫荧光方法很难检测,所以在检测抗M4和M8抗体时通常使用ELISA和补体结合实验的方法;在检测抗M9抗体时则使用ELISA或免疫印迹的方法。这些血清学指标均具有潜在临床价值,可预示其预后情况。

现已证实AMA的存在对PBC的诊断具有重要价值。据报道Dai *et al*^[8]对29例AMA M2阳性而无临床表现的患者进行肝脏穿刺病理研究,发现93%患者提示或符合PBC,经随访76%患者在2 a内出现PBC临床表现,22例发展成典型PBC患者,24例进展成为肝功能异常并伴有典型胆汁淤积。这些结果均提示,AMA阳性者虽无PBC临床表现,但其肝组织病理改变必须随诊观察。从这些研究中我们得出结论,存在AMA提示其具有PBC明显的组织学特征,甚至在无症状的患者中随着时间的流逝将进一步发展成为临床PBC患者。对于AMA监测将有利于患者在疾病早期即被诊断,因此AMA检测成为诊断PBC的重要血清学指标。

2 抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA)

在许多研究中已证明ANA是诊断PBC的重要标志。大约50%PBC患者有ANA,尤其是在AMA呈阴性时可作为其诊断的另一重要标志^[7]。曾有研究者使用不同的方法分析96例PBC患者和283例健康对照组,结果发现其中53%的患者被检测出有ANA。其中27%抗Sp100抗体阳性、16%抗gp210抗体阳性、16%抗着丝粒抗体阳性、6%抗核板层素B受体抗体阳性、16%抗多核点型抗体阳性。在13例抗核抗体(抗Sp100、gp210和核板素B受体抗体)阳性PBC患者中有9例是AMA阴性。说明这些抗核抗体在AMA阴性者中更为常见。以下我们介绍几种常见的抗核抗体。

2.1 抗核点抗体 根据报道已经证实抗核点抗体出现在所有的哺乳动物细胞中^[11]。该抗体在AMA阴性PBC患者中有60%为阳性,而在AMA阳性患者中只有20%为阳性,提示其有助于AMA阴性PBC患者的诊断。当应用间接免疫荧光法检查时^[7],发现在抗核点抗体阳性患者的非分裂期细胞可见5-20个散在的点状颗粒,大小不同且分布在整个细胞核,细胞质无荧光。现在已

知,有两种主要的抗核点抗体,即抗Sp100抗体和抗早幼粒细胞性白血病(PML)抗体。

2.1.1 抗Sp100抗体 抗Sp100抗体是PBC特异性自身抗体,其靶抗原Sp100为可溶性酸性磷酸化核蛋白。大约20%-30%PBC患者血清中含有抗Sp100核蛋白^[12],该抗体在PBC中特异性约为97%,其敏感性为30%^[7]。通过分离、纯化该抗原,得到Sp100的cDNA序列,其开放阅读框架为1 443 bp,编码481个氨基酸,分子量为53 ku的蛋白。Sp100蛋白序列具有两个区,其中一个位于N端含40个氨基酸的区域,其与人类MHC I类分子的抗原结合部位表现高于60%的同源性。另一个区域是位于多肽的C端,与多种转录调节蛋白具有高度相似性。两个主要的抗原决定簇已经鉴定,其中一个抗原决定簇位于氨基酸的296-311位,第二个抗原决定簇位于氨基酸的332-351位。

对PBC患者进行抗Sp100自身抗体检测,结果显示其具有重要的诊断价值。据调查显示,对100例PBC患者的检测中有35例为抗Sp100抗体阳性^[13];还有研究显示,89例PBC患者中30例抗Sp100抗体为阳性^[14]。以上均说明抗Sp100自身抗体是PBC重要的诊断标志。抗Sp100抗体亦少见风湿性自身免疫病患者,但阳性率低(一般<3%),且阳性患者多与PBC密切相关。但值得注意的是,抗Sp100抗体对PBC的诊断还必须依赖于其临床的各项指标,并进行鉴别诊断^[15,16]。

2.1.2 抗早幼粒细胞性白血病(PML)抗体 PML和Sp100都是PBC中的自身抗原,PML蛋白为细胞转化和生长的抑制蛋白,异常地表达在早幼粒细胞白血病细胞中。用免疫荧光法分析过度表达的PML细胞,发现抗PML抗体主要出现在抗Sp100抗体阳性的患者中^[7]。约90%的PBC患者可同时检测到抗PML抗体和抗Sp100抗体,两者具有相同的敏感性和特异性。且出现抗Sp100抗体和抗PML抗体的PBC患者病情进展快,预后较差。以上说明,在PBC中这种特殊的抗Sp100抗体和抗PML抗体实际上预示了PBC的早期诊断,提高了PBC检出率,并且具有高度特异性,是检测PBC的重要诊断标志。

2.1.3 其他抗核点抗体 最近发现在PBC中存在一种新的自身抗原成分,他可以共价的连接Sp100和PML蛋白,被称为微小泛素相关的修饰因子(small ubiquitin-related modifiers, SUMO)^[17]。SUMO-1和SUMO-2及SUMO-3蛋白是存在于其他核点蛋白中的特殊蛋白质。他们能够通过

相似的泛素结合途径, 共价的连接到其他细胞蛋白上, 但并不形成泛素化。SUMO结合的蛋白并不会导致其降解, 而是稳定的结合靶蛋白及调节细胞的结构和功能。有研究显示^[17], 在99例抗Sp100和PML抗体阳性的PBC患者中可检测到抗SUMO-2和SUMO-1抗体, 其在PBC中的阳性率为42%和15%。但在抗核点抗体阴性的PBC患者中并没有发现抗SUMO抗体。因此认为抗SUMO抗体也是PBC的一种新型自身抗体类型。

2.2 抗核包膜自身抗体 抗核包膜自身抗体已经显示与自身免疫性疾病有一定的相关性^[18]。这种核包膜是许多自身免疫性疾病中自身免疫反应性细胞内的靶抗原。在真核生物的生物体中, 这种核膜由相互关联的区域所组成。核包膜主要包括外核膜、内核膜、核孔复合体和核板层素。外核膜是连续的内质网^[19], 有核糖体及粗面内质网附着。内核膜是完整的膜蛋白, 为调节核板层素和染色质的连接物。在外核膜与内核膜两层之间有核孔复合体组成, 核孔复合体是提供核和细胞质之间大分子运输的通道。其直径大约为120 nm, 分子量为124 ku, 由80-100个蛋白质组成, 主要受gp210和P62两种蛋白调节。核板是一直径10 nm的中间丝状结构, 与核内膜的内面连结, 组成板层结构的蛋白称为板层素(lamins), 一般分为三型: lamin A(60 ku)、B(68 ku)和C(74 ku), 新近有报道存在D型。对自身免疫性肝病的诊断具有重要临床价值的抗核包膜(被)蛋白抗体主要有: 抗gp210抗体、抗P62抗体、抗核板素抗体、抗核板素联合多肽抗体和抗核板素B受体。

2.2.1 抗gp210抗体 10%-20%PBC患者中可检出抗gp210抗体, 荧光免疫染色为点状的环形模型。gp210是一种主要的糖蛋白核孔复合体, 分子量为210 ku。这种蛋白由三个区域构成, 一个1 783个氨基酸的区域, 一个单独的20个氨基酸的疏水跨膜片段和一个短的58个氨基酸的羧基端。已证明在PBC中这些自身抗体主要与该蛋白的羧基端进行反应。调查显示^[20], 43例PBC患者中有12例可检测到抗gp210抗体。在这12例中有4例患者的血清与gp210羧基端进行反应, 另外8例患者的靶抗原表位定位于1 783个氨基酸的区段。这种抗gp210抗体识别至少两种不同的表位, 一个是与大糖基化腔N端区内的表位反应, 另一个是与胞质中C端一段15个氨基酸的序列发生反应。

抗gp210抗体是PBC中一个多克隆的高特异

性抗体。使用免疫印迹和ELISA的方法, 发现其特异性高达99%^[20], 敏感性可达10%-41%^[7]。该抗体在其他患者中如自身免疫性肝炎、风湿性疾病、多发性肌炎及干燥综合征中是很少见的。资料显示, 抗gp210自身抗体是诊断PBC的重要自身抗体。Miyachi *et al*^[21]对175例PBC患者进行研究, 结果检测出46例(25%)抗gp210自身抗体阳性。且抗gp210抗体在诊断PBC中具有高度的特异性^[22]。另外抗gp210抗体可与AMA同时出现, 其存在于20%-47% AMA阴性的PBC患者中。对于临床、生化和组织学表现疑诊PBC而AMA阴性的患者, 或AMA阳性而临床症状不典型、存在重叠综合征(如与干燥综合征重叠)的患者, 抗gp210抗体检测有重要价值^[23]。此外, 抗gp210自身抗体出现在有明显的胆汁淤积和严重的肝功能损害患者中, 提示其疾病的预后不良^[7,22]。

2.2.2 抗P62抗体 抗P62抗体在诊断PBC中具有很高的特异性, 其敏感性为23%-32%。除了干燥综合征以外, 在其他肝脏或自身免疫性疾病中未检测到此抗体。该抗体的靶抗原是一种核孔糖蛋白^[18], 分子量为62 ku。用免疫荧光法检测PBC患者, 患者的血清识别62 ku蛋白区, 此区是核孔复合体上清晰的点固定蛋白。免疫印迹法显示, 抗P62核蛋白在血清中是核孔蛋白复合体的一种功能蛋白, 是PBC的一种重要抗原。有研究调查显示, 175例PBC患者中15例(13%)为抗P62抗体阳性^[12]。抗P62抗体可能与PBC患者的病情进展有关。

2.2.3 抗核板素B受体(anti-lamina B receptor, LBR)抗体 LBR是核膜内的整合蛋白, 可以结合B型核纤层蛋白及双链DNA的核内膜蛋白。其抗体反应的抗原表位是结合在核板素B内部的60个氨基酸的氨基端区, 这些自身抗体不与跨膜区反应。现已发现LBR最小的表位是在氨基酸序列的1-60。LBR在PBC中具有很高的特异性, 但是其敏感性较低(1%-3%)^[7,20]。据调查显示^[21]175例PBC患者中16例抗LBR阳性, 其发生率为9%, 并且LBR常出现于AMA阴性的PBC患者血清中。

2.2.4 抗核板素相关多肽(anti-lamina-associated polypeptide, anti-LAP)抗体 关于此抗体在文献中记录的并不是很多, 抗LAP抗体的靶抗原是位于核内膜上的与核板层相连结的LAP成分, 分为LAP1和LAP2两种。在一项研究中曾报道抗LAP2出现在31例PBC患者中, 约占患者的16%^[20]。然而, 抗LAP抗体其特异性并不是很高。因为LAP也报道在其他的各种免疫性疾病中, 如

系统性红斑狼疮、血清反应阴性的多发性关节炎、原发性干燥综合征、风湿性多肌痛、抗磷脂综合征、视神经炎、肾病综合征及其他非自身免疫性疾病如痛风和骨关节炎等。

2.2.5 抗板层素抗体(anti-lamina antibodies, ALA) ALA又称抗核纤层抗体, ALA染色时在细胞核分裂间期内有一个浅的、平滑的、连续的染色模型^[20]。这种ALA的染色模型仅可以在高稀释度的血清中出现,可能是由于干扰其他的低稀释的核抗原而产生。ALA可通过进一步的免疫印迹或ELISA识别其特征。曾有报道^[20]在37例PBC患者中有3例(8%)为ALA阳性。ALA虽在PBC患者中出现,但其特异性并不是很高。该抗体还出现在抗磷脂综合征、血小板减少症、硬皮病、系统性红斑狼疮、风湿性关节炎、雷诺氏综合征、干燥综合征、慢性自身免疫性肝脏疾病及少数慢性疲劳综合征患者中。

2.3 抗SOX13抗体 在PBC中还有一种核抗原是转录因子SOX13(ICA12)^[24]。SOX13最初是作为与糖尿病相联系的自身抗原。SOX13是SOX家族中的转录调节蛋白,其包含高迁移性组(HMG),基本结构为HGM1和HGM2。抗HGM1和HGM2抗体存在于自身免疫性肝脏疾病和溃疡性结肠炎中。有研究显示,通过放射性免疫沉淀方法检测抗SOX13的水平^[25],其结果为18%发生在PBC患者中,13%在自身免疫性肝炎的患者中,还有很低的频率在其他的多系统性自身免疫性疾病中。抗HGM1和HGM2发生在PBC中的频率为30%和35%。抗SOX13和抗HMG抗体在PBC中的出现也具有重要意义。

3 其他的PBC相关自身抗体

除以上自身抗体外,还有一些自身抗体也可出现在PBC患者中。如:20%-50%抗平滑肌抗体(SMA),曾有报道在PBC患者中有19%的病例为抗SMA阳性^[7];抗着丝点抗体(ACA)也是PBC中的一种自身抗体,抗着丝点抗体B主要与自身免疫性血清反应,是一种DNA结合蛋白,分子量为86 ku,在研究中显示其确定的阳性反应率为10%-20%^[24],应用间接免疫荧光法检测可以发现,PBC患者中ACA阳性常伴PBC其他相关自身抗体阳性,最常见的是AMA,PBC患者中约20%的AMA阳性伴ACA阳性。

以上我们介绍了常见的与PBC密切相关的自身抗体,及各自身抗体所针对的靶抗原。详细阐述了国内外对其研究现状及进展。从中我们

可以看到自身抗体的研究对于PBC的诊断及治疗具有重要意义。伴随免疫学及分子生物学技术的应用,应用免疫印迹法或ELISA法检测PBC各种新特异抗体,在临床上具有广阔的应用前景。

随着检测手段的提高,越来越多的新的自身抗原被发现,自身抗体检测的重要性也随之日益体现。这些自身抗体的检测成为诊断原发性胆汁性肝硬化的重要标志,我们认为对这些自身抗体的联合检测将使更多的原发性胆汁性肝硬化患者得到早期的诊断和正确的治疗。

4 参考文献

- 1 Sakauchi F, Mori M, Zeniya M, Toda G. A cross-sectional study of primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J Epidemiol* 2005; 15: 24-28
- 2 Roblin X, Bonaz B. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2719-2720
- 3 Duclos-Vallee JC. Recurrence of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 331-336
- 4 Hasegawa K, Sugawara Y, Imamura H, Ikeda M, Kokudo N, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 50 patients in a single center. *Transpl Int* 2005; 18: 794-799
- 5 Dai Y, Liang YH, Xie PY, Chen BW, Liu XG. Clinical analysis of primary biliary cirrhosis: a report of 42 cases. *Beijing Daxue Xuebao* 2005; 37: 410-414
- 6 Miyakawa H, Kawaguchi N, Kikuchi K, Fujikawa H, Kitazawa E, Matsushita M. Definition of antigen specificity for antimitochondrial proteins detected by Western blotting using native mitochondrial proteins in primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2001; 21: 101-107
- 7 Muratori P, Muratori L, Ferrari R, Cassani F, Bianchi G, Lenzi M, Rodrigo L, Linares A, Fuentes D, Bianchi FB. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 431-437
- 8 Olafsson S, Gudjonsson H, Selmi C, Amano K, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. Antimitochondrial antibodies and reactivity to N. aromaticiv-orans proteins in Icelandic patients with primary biliary cirrhosis and their relatives. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2143-2146
- 9 Nakano T, Inoue K, Hirohara J, Arita S, Higuchi K, Omata M, Toda G. Long-term prognosis of primary biliary cirrhosis (PBC) in Japan and analysis of the factors of stage progression in asymptomatic PBC (a-PBC). *Hepatol Res* 2002; 22: 250-260
- 10 Yao DK, Xie WF, Chen WZ, Liu HY, Tu XQ, Fan LY. The value of antimitochondrial antibody and its subtypes in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2005; 13: 9-11
- 11 Borden KL. Pondering the promyelocytic leukemia protein (PML) puzzle: possible functions for PML nuclear bodies. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 5259-5269
- 12 Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 298-310

- 13 Wichmann I, Montes-Cano MA, Respaldiza N, Alvarez A, Walter K, Franco E, Sanchez-Roman J, Nunez-Roldan A. Clinical significance of anti-multiple nuclear dots/Sp100 autoantibodies. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 996-999
- 14 Muratori P, Muratori L, Cassani F, Terlizzi P, Lenzi M, Rodrigo L, Bianchi FB. Anti-multiple nuclear dots (anti-MND) and anti-Sp100 antibodies in hepatic and rheumatological disorders. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 172-175
- 15 Bogdanos DP, Vergani D, Muratori P, Muratori L, Bianchi FB. Specificity of anti-sp100 antibody for primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 405-406
- 16 Rigopoulou EI, Dalekos GN. Anti-sp100 antibodies in primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 406-407
- 17 Janka C, Selmi C, Gershwin ME, Will H, Sternsdorf T. Small ubiquitin-related modifiers: A novel and independent class of autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 609-616
- 18 Enarson P, Rattner JB, Ou Y, Miyachi K, Horigome T, Fritzler MJ. Autoantigens of the nuclear pore complex. *J Mol Med* 2004; 82: 423-433
- 19 Ou Y, Enarson P, Rattner JB, Barr SG, Fritzler MJ. The nuclear pore complex protein Tpr is a common autoantigen in sera that demonstrate nuclear envelope staining by indirect immunofluorescence. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 379-387
- 20 Nesher G, Margalit R, Ashkenazi YJ. Anti-nuclear envelope antibodies: Clinical associations. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 313-320
- 21 Miyachi K, Hankins RW, Matsushima H, Kikuchi F, Inomata T, Horigome T, Shibata M, Onozuka Y, Ueno Y, Hashimoto E, Hayashi N, Shibuya A, Amaki S, Miyakawa H. Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multi-center study. *J Autoimmun* 2003; 20: 247-254
- 22 Nakamura M. The significance of anti-nuclear envelope (gp210) antibody in primary biliary cirrhosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2005; 28: 117-122
- 23 Nakamura M, Takii Y, Ito M, Komori A, Yokoyama T, Shimizu-Yoshida Y, Koyabu M, Matsuyama M, Mori T, Kamihira T, Daikoku M, Migita K, Yatsuhashi H, Nozaki N, Shimoda S, Ishibashi H. Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2005
- 24 Mackay IR, Whittingham S, Fida S, Myers M, Ikuno N, Gershwin ME, Rowley MJ. The peculiar autoimmunity of primary biliary cirrhosis. *Immunol Rev* 2000; 174: 226-237
- 25 Fida S, Myers MA, Whittingham S, Rowley MJ, Ozaki S, Mackay IR. Autoantibodies to the transcriptional factor SOX13 in primary biliary cirrhosis compared with other diseases. *J Autoimmun* 2002; 19: 251-257

电编 张敏 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

●消息●

2006年世界华人消化杂志由半月刊改为旬刊出版发行

本刊讯 世界华人消化杂志主要报道食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合等胃肠病学和肝病学的最新进展及原创性等基础或临床研究的文章。

据中国科技期刊引证报告(潘云涛, 马峥著. 北京: 科学技术文献出版社, 2004: 1-289)统计, 世界华人消化杂志2003年发表文章594篇, 地区分布25个, 机构分布191个, 基金论文比31%, 总被引频次5 249次, 影响因子2.924, 即年指标0.529, 引用期刊数260种, 被引半衰期3.06. 中国科学技术信息研究所每年出版的《中国科技期刊引证报告》定期公布收录的中国科技论文统计源期刊的10个科学计量指标, 并根据此指标评选出中国百种杰出学术期刊. 世界华人消化杂志获得2001年和2003年中国百种杰出学术期刊。

据《中文核心期刊要目总览2004年版》(戴龙基, 蔡蓉华主编. 北京: 北京大学出版社, 2004: 1-678), 采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录等7个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库有51种, 统计到的文献数量共计9 435 301篇次, 涉及期刊39 893种次. 参加核心期刊评审的学科专家达1 873位. 经过定量筛选和专家定性评审, 从中国正在出版的近1万2千种中文期刊中评选出1 800种核心期刊. 世界华人消化杂志被评为中文核心期刊要目总览。

世界华人消化杂志发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

世界华人消化杂志2006年由北京报刊发行局发行, 国内统一刊号CN 14-1260/R, 邮发代号82-262, 出版日期8, 18, 28日, 页码160, 月价72.00. (世界胃肠病学杂志社 2006-01-28)