

AMA/AMA-M2阴性原发性胆汁性肝硬化患者的临床及病理特征

刘卫英, 肖琳, 银皓, 詹欣宇, 张泽高, 鲁晓攀, 张跃新

刘卫英, 肖琳, 银皓, 詹欣宇, 张泽高, 鲁晓攀, 张跃新, 新疆医科大学第一附属医院感染科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

刘卫英, 在读研究生, 主要从事慢性肝病的临床研究.

作者贡献分布: 本研究的设计、实施及论文写作由肖琳和刘卫英完成; 银皓、詹欣宇、鲁晓攀及张跃新参与研究; 数据分析由张泽高完成

通讯作者: 肖琳, 副教授, 主任医师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路137号, 新疆医科大学第一附属医院感染科. 15899862686@163.com

电话: 0991-4362823

收稿日期: 2013-07-16 修回日期: 2013-10-02

接受日期: 2013-11-06 在线出版日期: 2013-12-08

Clinical and pathological features of primary biliary cirrhosis in anti-mitochondria antibody/anti-mitochondrial antibody M2 subtype negative patients

Wei-Ying Liu, Lin Xiao, Hao Yin, Xin-Yu Zhan, Ze-Gao Zhang, Xiao-Bo Lu, Yue-Xin Zhang

Wei-Ying Liu, Lin Xiao, Hao Yin, Xin-Yu Zhan, Ze-Gao Zhang, Xiao-Bo Lu, Yue-Xin Zhang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Lin Xiao, Associate Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 15899862686@163.com

Received: 2013-07-16 Revised: 2013-10-02

Accepted: 2013-11-06 Published online: 2013-12-08

Abstract

AIM: To improve the level of awareness and diagnosis of primary biliary cirrhosis (PBC) by exploring the clinical and pathological features of PBC in patients who are negative for anti-mitochondria antibody (AMA)/anti-mitochondrial antibody M2 subtype (AMA-M2).

METHODS: A retrospective study was carried out in 101 patients with PBC. Clinical manifestations, biochemical, immunological and histopathological data were analyzed. The clinical

and pathological features were compared between 50 AMA/AMA-M2 negative patients and 51 AMA/AMA-M2 positive patients.

RESULTS: The ratio of male to female in the 101 patients with PBC was 1.1:9, and the mean age at diagnosis was 48.52 ± 8.99 years. Common manifestations were fatigue (30.7%), jaundice (29.7%), pruritus (19.8%), dry mouth (12.9%), dry eye (7.9%), hepatalgia (7.9%), lipomyoma (6.9%), anorexia (5.9%), and abdominal distension (1.98%). There were no significant differences in manifestation between the AMA/AMA-M2 negative group and AMA/AMA-M2 positive group. There were also no significant differences in routine blood indices [white blood cells (WBC), hemoglobin (Hb), red blood cells (RBC), and platelet (PLT)], biochemical indices [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), AST/ALT, alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamine transpeptidase (GGT), total bilirubin (TBIL), total protein (TP), albumin (ALB), triglycerides (TG), and total cholesterol (TC)], coagulation function [prothrombin time activity (PTA), international normalized ratio (INR)], C3, C4, and histopathology between the two groups. γ -globulin, IgG and IgM in the AMA/AMA-M2 positive group were significantly higher than those in the AMA/AMA-M2 negative group ($F = 0.019$, $Z = 0.028$, 0.012 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: AMA/AMA-M2 negative PBC has no specific clinical manifestations. There may be difference in immune state between the AMA/AMA-M2 positive group and AMA/AMA-M2 negative group. Liver histology is still a gold standard for diagnosis of AMA/AMA-M2 negative PBC.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Biliary; Pathology; Clinical features; Anti-mitochondria antibody; Anti-mitochondrial antibody M2 subtype

Liu WY, Xiao L, Yin H, Zhan XY, Zhang ZG, Lu XB, Zhang YX. Clinical and pathological features of primary

■背景资料

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种自身免疫介导的慢性进行性胆汁淤积性肝病, 中年女性多见。血清抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)或抗线粒体抗体M2型(AMA-M2)阳性, 是诊断PBC的特异性指标, 但部分患者AMA/AMA-M2均阴性。PBC的发病机制不清楚, 可能与环境因素、生活习惯、自身免疫性及个体易感性密切相关。

■同行评议者

施晓雷, 副主任医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院

■研究前沿

随着新的检测手段不断发展及对PBC认识水平的不断提高, PBC的确诊率逐年升高, 但对AMA/AMA-M2阴性的患者容易误诊。

biliary cirrhosis in anti-mitochondria antibody/anti-mitochondrial antibody M2 subtype negative patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(34): 3799-3805 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3799.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i34.3799>

摘要

目的: 通过探讨抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)/AMA-M2阴性原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者的临床表现及肝脏组织学病理特征, 提高对PBC的认识和诊断水平。

方法: 回顾性分析101例PBC患者的临床表现、生物化学、免疫学及病理学资料。比较50例AMA/AMA-M2阴性和51例AMA/AMA-M2阳性PBC患者的临床和病理学特征。

结果: 101例PBC患者中, 男女比例为1.1: 9, 平均年龄为48.52岁 \pm 8.99岁, 临床表现为乏力(30.7%)、黄疸(29.7%)、皮肤瘙痒(19.8%)、口干(12.9%)、眼干(7.9%)、肝区疼痛(7.9%)、脂黄瘤(6.9%)、纳差(5.9%)、腹胀(1.98%)等。AMA/AMA-M2阴性PBC和AMA/AMA-M2阳性PBC患者的临床表现、血常规[白细胞(white blood cells, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞(red blood cells, RBC)、血小板(platelet, PLT)]、生化指标[门冬氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransaminase, AST)、丙氨酸氨基转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、AST/ALT、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(glutamine peptide enzyme, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)]、凝血指标[凝血酶原活动度(prothrombin activity/prothrombin time activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)]、C3、C4、影像学及肝脏组织学表现上差异均无统计学意义。AMA/AMA-M2阳性PBC组与AMA/AMA-M2阴性PBC组比较, γ -球蛋白、IgG、IgM差异具有统计学意义($F = 0.019$, Z 值分别为0.028, 0.012, 均 $P < 0.05$)。

结论: AMA/AMA-M2阴性的PBC患者临床表现缺乏特异性, AMA/AMA-M2阳性PBC患者与AMA/AMA-M2阴性PBC患者免疫状态可能存在差异。肝脏组织病理学检查仍然是诊断AMA/AMA-M2阴性PBC的金标准。

关键词: 肝硬化; 胆汁性; 病理学; 临床特点; 抗线粒体抗体; 抗线粒体抗体-M2

核心提示: 抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)/AMA-M2阴性原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)临床表现无特异性, 但AMA/AMA-M2阳性PBC组 γ -球蛋白、IgG、IgM较AMA-M2阴性PBC组明显升高。肝脏组织病理学检查仍然是诊断AMA/AMA-M2阴性PBC的金标准。

刘卫英, 肖琳, 银皓, 詹欣宇, 张泽高, 鲁晓攀, 张跃新. AMA/AMA-M2阴性原发性胆汁性肝硬化患者的临床及病理特征. 世界华人消化杂志 2013; 21(34): 3799-3805 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3799.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i34.3799>

0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种自身免疫介导的慢性进行性胆汁淤积性肝病, 以肝内中小胆管非化脓性炎症损伤为病理特征, 可进一步进展为肝纤维化、肝硬化和肝功能衰竭^[1]。目前其病因及发生机制尚不明确, 认为与环境因素、生活习惯、自身免疫性及个体易感性密切相关^[2-5]。本病好发于中老年女性, 临床表现缺乏特异性, 进展隐匿, 尚无特效的治疗药物, 晚期预后差。因此早期诊断对于防止不良预后具有重要意义。大部分PBC患者中可检测出抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)或抗线粒体抗体M2型(anti-mitochondrial antibody M2 subtype, AMA-M2)阳性, 仍有部分患者此抗体均阴性, 极易漏诊、误诊。本研究通过分析PBC患者中AMA/AMA-M2阴性者的临床表现及病理特征, 旨在提高对本病的认识和诊疗水平。

1 材料和方法

1.1 材料 选择于2002-01/2012-12在新疆医科大学第一附属医院感染科住院并行肝组织活检的PBC患者101例为研究对象, 排除病毒、酒精、肥胖、药物、血吸虫等因素引起的肝脏损伤。

1.2 方法

1.2.1 观察指标: (1)临床表现: 包括一般情况(性别、年龄、从出现症状至确诊的时间)、临床症状、体征和伴发其他自身免疫性疾病; (2)实验室指标: 所有患者均禁食8 h, 次日清晨采集空腹血进行检测。生物化学指标: 白细胞(white blood cell, WBC)、红细胞(red blood cell, RBC)、血红

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、门冬氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、AST/ALT、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰胺转氨酶(glutamine peptide enzyme, GGT)及 γ -球蛋白, 采用日本OLYMPUS全自动生化分析仪及其配套试剂检测血液生化指标; PTA、INR采用美国贝克曼ACL-9000型全自动血凝仪及其配套试剂检测指标. 免疫学指标IgG、IgM、C3、C4、AMA或AMA-M2、抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA), 采用间接免疫荧光法检测; (3)肝组织学检查: 肝组织穿刺活检前均与患者签署知情同意书, 在B超引导下, 采用I-1AXCORE一次性全自动组织穿刺针(16 G, 美国巴德公司)经皮肤行肝穿刺获取肝组织标本, 每例肝组织标本长度均1.5-2.0 cm, 包含10个以上完整的汇管区. 用10%甲醛固定, 常规脱水、石蜡包埋固定, 制成厚度为4 μ m连续切片, 行常规HE染色、网状纤维及Masson染色, 均由本院病理科2名资深医师分别阅片, 病理分期参照文献标准^[6]. 病理学检查证实肝组织均存在不同程度肝内中小胆管破坏.

1.2.2 诊断标准: PBC诊断根据2009年美国肝病研究协会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)制定的诊断标准^[7]. 符合以下主要临床特征条件中至少2条: (1)ALP>2倍正常值上限或GGT>5倍正常值上限超过6 mo; (2)AMA或AMA-M2阳性; (3)小胆管损害的特征性病理学改变. 诊断标准中, PBC的诊断并非必须依靠组织学检查, 但AMA阴性的PBC患者仍需肝组织活检, 发现小胆管的特征性病理改变, 具有诊断意义.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行数据分析处理, 计数资料以例数及百分率表示, 采用 χ^2 检验; 正态分布的计量资料以mean \pm SD表示, 采用 t 检验; 非正态分布的计量资料用中位数和四分位数间距描述, 采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 101例PBC患者中, 男11例, 女90例, 男女比为1.1:90, 首次确诊时的年龄23-73岁, 平均年龄为48.52岁 \pm 8.99岁. 其中汉族87例

(占91.6%), 其他民族14例(占8.4%), 其中维吾尔族11例, 回族1例, 哈萨克族2例. 发病至确诊时间1-72 mo, 平均17.66 mo \pm 14.13 mo. 101例PBC患者中伴发其他自身免疫性疾病者25例(24.75%), 其中自身免疫性肝炎13例(12.87%)、甲状腺功能减退5例(4.95%)、干燥综合征2例(1.98%)、系统性红斑狼疮2例(1.98%)、类风湿性关节炎1例(0.99%)、雷诺综合征1例(0.99%)、骨质疏松1例(0.99%). 就诊时的临床表现依次为乏力(30.7%)、黄疸(29.7%)、瘙痒(19.8%)、脾大(15.84%)、口干(12.9%)、眼干(7.9%)、肝区疼痛(7.9%)、脂黄瘤(6.9%)、纳差(5.9%)、腹胀(1.98%)等. 比较AMA/AMA-M2阳性和AMA/AMA-M2阴性的2组PBC患者的临床表现, 差异均无统计学意义(表1).

2.2 生化指标 101例PBC患者实验室检查指标均有不同程度的异常, AMA/AMA-M2阳性和AMA/AMA-M2阴性两组间比较, WBC、Hb、RBC、PLT、TG、TC、ALT、AST、AST/ALT、ALP、GGT、TBIL、TP、ALB、PTA、INR差异无统计学意义(表2). ANA阳性占83.2%(84/101). AMA/AMA-M2阳性组中 γ -球蛋白、IgG和IgM明显升高, 与AMA/AMA-M2阴性组相比, 差异具有统计学意义(均 $P<0.05$), 两组间C3、C4比较差异无统计学意义(表3).

2.3 影像学检查 本研究所有患者均行腹部超声或CT检查, 其中脾脏肿大15.84%(16/101)、腹水1.98%(2/101)、胆囊壁毛糙10.89%(11/101)、胆囊炎18.81%(19/101)、胆囊息肉13.86%(14/101)、胆囊结石27.7%(28/101), 两组比较差异无统计学意义(表4).

2.4 肝组织学检查 非化脓性胆管炎或肉芽肿性胆管炎是PBC病理学特征性表现. 本研究中所有患者均行肝活组织病理学检查, 所有患者均有不同程度的中小胆管炎损害. 其中观察到点状坏死82.18%(83/101)、碎屑状坏死40.59%(41/101)、桥接状坏死14.85%(15/101)、淋巴-浆细胞浸润86.14%(87/101)、胆汁淤积11.88%(12/101)、肉芽肿10.89%(11/101)、胆管炎47.52%(48/101)、胆管增生52.48%(53/101)、纤维化34.65%(35/101)、肝硬化6.93%(7/101), 上述各种病理组织学表现在AMA/AMA-M2阳性组和AMA/AMA-M2阴性组患者中的差异无统计学意义(表5).

3 讨论

PBC是一种病因不明的慢性肝内胆汁淤积性自

■相关报道

多数学者认为, 符合诊断标准的AMA或M2抗体阳性者, 可确诊为PBC. 但对AMA/AMA-M2阴性者, 目前仍未有统一意见.

■创新盘点

本文引用了近5年的大量英文文献,从病因、临床表现、实验室检查、治疗详细的阐述,提高了对PBC的认识。

表 1 两组PBC患者的临床表现比较 $n(\%)$

| 项目 | AMA/AMA-M2阳性组 | AMA/AMA-M2阴性组 | χ^2 值 | P值 |
|------|---------------|---------------|------------|-------|
| n | 51 | 50 | — | — |
| 乏力 | 17(33.3) | 14(28) | 0.509 | 0.476 |
| 黄疸 | 17(33.3) | 13(26) | 0.65 | 0.42 |
| 瘙痒 | 11(21.6) | 9(18) | 0.202 | 0.653 |
| 脾大 | 9(17.6) | 7(14) | 0.252 | 0.616 |
| 口干 | 7(13.7) | 6(12) | 0.067 | 0.796 |
| 眼干 | 5(9.8) | 3(6) | 0.501 | 0.479 |
| 肝区疼痛 | 4(7.8) | 4(8) | 0.001 | 0.977 |
| 脂黄瘤 | 6(11.76) | 1(2) | 2.542 | 0.111 |
| 纳差 | 2(3.9) | 4(8) | 0.199 | 0.656 |
| 腹胀 | 1(2) | 1(2) | 0 | 1 |

PBC: 原发性胆汁性肝硬化; AMA: 抗线粒体抗体。

表 2 两组生化指标的比较 [mean \pm SD, P50 (P25, P75)]

| 生化指标 | AMA/AMA-M2阳性组 | AMA/AMA-M2阴性组 | 检测值 | P值 |
|-------------------------|---------------------|----------------------|--------------|-------|
| n | 51 | 50 | — | — |
| 白细胞($\times 10^9$) | 5.70 \pm 1.66 | 5.42 \pm 1.60 | $t = 0.864$ | 0.39 |
| 血红蛋白(g/L) | 124.39 \pm 15.34 | 126.60 \pm 18.85 | $t = -0.65$ | 0.519 |
| 红细胞($\times 10^{12}$) | 4.12(3.75, 4.36) | 4.01(3.81, 4.41) | $Z = -0.149$ | 0.881 |
| 血小板($\times 10^9$) | 189.30 \pm 75.54 | 196.79 \pm 72.45 | $t = -0.51$ | 0.612 |
| 凝血酶原活动度(%) | 124.41 \pm 40.21 | 127.69 \pm 56.52 | $t = -0.34$ | 0.737 |
| 国际标准化比值 | 0.95 \pm 0.12 | 0.95 \pm 0.14 | $t = -0$ | 0.998 |
| 总胆固醇(mmol/L) | 5.4(4.19, 6.38) | 5.12(4.05, 5.96) | $Z = -0.876$ | 0.381 |
| 甘油三酯(mmol/L) | 1.73 \pm 1.04 | 1.68 \pm 0.77 | $t = 0.257$ | 0.798 |
| 总胆红素(μ mol/L) | 21(14.90, 31.6) | 17.85(12.01, 26.6) | $Z = -0.608$ | 0.543 |
| 总蛋白(g/L) | 73.05 \pm 72.45 | 72.45 \pm 8.08 | $t = 0.374$ | 0.709 |
| 白蛋白(g/L) | 37.67 \pm 5.49 | 38.87 \pm 6.22 | $t = -1.03$ | 0.308 |
| 门冬氨酸氨基转移酶(U/L) | 73.3(47.7, 117.00) | 61.16(29.10, 131.53) | $Z = -1.216$ | 0.224 |
| 丙氨酸氨基转移酶(U/L) | 75(39.00, 100.00) | 73.86(40.22, 139.70) | $Z = -1.321$ | 0.186 |
| 门冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶 | 1.00 \pm 0.43 | 0.92 \pm 0.41 | $t = 1.008$ | 0.316 |
| 碱性磷酸酶(U/L) | 319.61 \pm 299.24 | 299.24 \pm 261.56 | $t = 0.411$ | 0.682 |
| γ -谷氨酰转肽酶(U/L) | 249(142.0, 416.2) | 258.5(71.48, 452) | $Z = -1.508$ | 0.132 |

AMA: 抗线粒体抗体。

表 3 两组PBC患者免疫指标的比较 [mean \pm SD, P50 (P25, P75)]

| 免疫指标 | AMA/AMA-M2阳性组 | AMA/AMA-M2阴性组 | 检测值 | P值 |
|--------------------|-------------------|--------------------|--------------|-------|
| n | 51 | 50 | — | — |
| γ -球蛋白(g/L) | 20.41 \pm 7.20 | 20.11 \pm 5.07 | $t = -2.098$ | 0.038 |
| C4 | 0.36 \pm 0.18 | 0.31 \pm 0.17 | $t = 0.673$ | 0.199 |
| C3 | 1.26(1.03, 1.12) | 1.12(0.94, 1.39) | $Z = -0.638$ | 0.523 |
| IgM(g/L) | 3.76(2.35, 6.20) | 2.13(1.25, 4.62) | $Z = -2.52$ | 0.012 |
| IgG(g/L) | 15.9(13.4, 18.92) | 14.30(11.7, 16.76) | $Z = -2.194$ | 0.028 |

PBC: 原发性胆汁性肝硬化; AMA: 抗线粒体抗体。

表 4 两组PBC患者影像学的比较 $n(\%)$

| 影像学资料 | AMA/AMA-M2阳性组 | AMA/AMA-M2阴性组 | χ^2 值 | P值 |
|----------|---------------|---------------|------------|-------|
| <i>n</i> | 51 | 50 | — | — |
| 腹水 | 1(2) | 1(2) | 0 | 1 |
| 胆囊结石 | 13(25.5) | 15(30) | 0.256 | 0.613 |
| 胆囊壁毛糙 | 6(11.8) | 5(10) | 0.081 | 0.776 |
| 胆囊息肉 | 7(13.7) | 7(14) | 0.002 | 0.968 |
| 胆囊炎 | 8(15.7) | 11(22) | 0.659 | 0.417 |

PBC: 原发性胆汁性肝硬化; AMA: 抗线粒体抗体.

■应用要点

本文旨在提高对PBC的认识和诊疗水平, 尤其当AMA/AMA-M2阴性, 出现无其他病因可解释的乏力、黄疸、瘙痒、脾大、口干、眼干、肝区疼痛、脂黄瘤、纳差、腹胀, 碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶升高, 应考虑此病.

表 5 两组PBC患者病理特征的比较 $n(\%)$

| 病理情况 | AMA/AMA-M2阳性组 | AMA/AMA-M2阴性组 | χ^2 值 | P值 |
|----------|---------------|---------------|------------|-------|
| <i>n</i> | 51 | 50 | — | — |
| 点状坏死 | 45(88.2) | 38(76) | 2.591 | 0.108 |
| 碎屑状坏死 | 21(41.2) | 20(40) | 0.014 | 0.904 |
| 桥接状坏死 | 7(13.7) | 8(16) | 0.103 | 0.748 |
| 淋巴-浆细胞浸润 | 43(84.3) | 44(88) | 0.287 | 0.592 |
| 胆汁淤积 | 5(9.8) | 7(14) | 0.425 | 0.515 |
| 肉芽肿 | 5(9.8) | 6(12) | 0.125 | 0.723 |
| 胆管炎 | 23(45.1) | 25(50) | 0.243 | 0.622 |
| 胆管增生 | 24(47.1) | 29(58) | 1.212 | 0.270 |
| 纤维化 | 20(39.2) | 15(30) | 0.947 | 0.331 |
| 肝硬化 | 4(7.8) | 3(6) | 0 | 1 |

PBC: 原发性胆汁性肝硬化; AMA: 抗线粒体抗体.

身免疫性肝病, 可同时或先后合并其他自身免疫性疾病. 过去认为PBC多发于白种人^[8], 随着新的检测手段不断发展及对PBC认识水平的不断提高, 不同种族中PBC的确诊率逐年升高, 据最新流行病学统计提示, PBC每年的发病率为38.3/100000^[9]. PBC确诊后的平均生存期为15年^[10]. 本病有一定的遗传易感性^[11]. 女性较男性多见, 患PBC的男性与女性在血清生化学及组织学方面无明显差别, 但男性PBC患者发生致命性并发症的风险较女性高, 如上消化道出血和肝癌^[12], 表明男性患者与女性患者相比, 病程进展快、预后差. 本研究显示PBC患者男女比例为1.1:9, 好发于40岁以上的女性患者, 也可见于年轻患者, 本文确诊为PBC的最小年龄为23岁, 临床上易被忽略, 值得特别注意. 根据新近报道^[13], 老年患者与年轻患者相比, PBC病程进展快、预后差, 因此发病年龄可能有助于判断PBC的预后. 本研究显示其他民族占14例, PBC是否存在种族易感性有待进一步观察.

AMA的靶抗原位于线粒体膜上, M2的靶抗

原属于线粒体膜上2-氧酸脱氢酶复合体(2-oxo acid dehydrogenase complex, 2-OADC)的成分, 主要反应在丙酮酸脱氢酶复合体E2亚单位上^[14]. 根据靶抗原在线粒体内外膜上的位置、对胰蛋白酶的敏感性、蛋白电泳特点, 将AMA分为9个亚型(M1-M9), 其中M2、M4、M8及M9均与PBC有关^[15,16], 尤其M2对诊断PBC的特异性最强, 其敏感性与特异性均超过95%, 是诊断PBC的重要依据. 血清M4、M9抗体对PBC的病情判断有一定的临床价值^[17]. 临床实践中仍有部分患者AMA、AMA-M2均为阴性, 导致误诊率、漏诊率较高, 并且延误治疗, 使疾病发展为终末期. 如何提高AMA/AMA-M2阴性PBC的确诊率显得非常重要. 本研究显示AMA/AMA-M2阴性PBC患者在临床表现、生物化学、影像学及病理学特征等方面与AMA/AMA-M2阳性患者基本相似, 无统计学差异, 这与Tanaka等^[18]、王绮夏等^[19]报道一致. 本文AMA/AMA-M2阴性PBC的诊断最终依靠肝组织活检. 有文献报道血清AMA/AMA-M2的效价及阳性与否与疾病的严

■同行评价

本文结构合理, 科学性较强, 有一定临床指导价值。

重程度不平行^[20], 因此当高度怀疑为PBC患者且AMA、AMA-M2均为阴性时建议及时行肝组织病理学检查以确诊。

在多种自身免疫性疾病中可检测出ANA。大约90%-95%的PBC患者血清AMA滴度升高, 本研究中ANA阳性率为82.2%, AMA无疑是PBC重要的血清学特征。ANA阳性是否可作为PBC的初筛检查, 还有待进一步探讨。对于AMA/AMA-M2阴性PBC患者, ANA阳性也常常被误诊为自身免疫性肝炎, 需要临床加以注意。ANA的亚型包括: 颗粒型、均质型及着丝点型等。相关研究报道^[21,22]当AMA/AMA-M2阴性时ANA亚型中抗gp120、抗sp100阳性对PBC的诊断有一定的辅助意义。胡朝军等^[23]对AMA阳性与AMA阴性PBC患者自身免疫性肝病相关自身抗体的阳性状况进行分析, 发现AMA阳性与AMA阴性PBC患者抗gp210抗体、抗sp100抗体、抗LC1抗体、抗SLA抗体和抗LKM-I抗体阳性率差异均无统计学意义, AMA、抗gp210抗体和抗sp100抗体都是PBC患者血清特征性自身抗体。国外学者认为抗gp210抗体和抗sp100抗体在AMA阴性PBC患者的阳性率高于AMA阳性PBC患者, 在AMA阴性PBC的诊断中具有重要意义。但国内研究显示抗gp210抗体和抗sp100抗体在AMA阳性PBC患者与AMA阴性PBC患者中阳性率差异无统计学意义。鉴于肝病相关自身抗体在PBC患者中的阳性率报道不一, 认为肝组织病理学检查依然是诊断AMA/AMA-M2阴性PBC的金标准。

本研究发现AMA/AMA-M2阳性PBC患者血清γ-球蛋白、IgG和IgM较AMA/AMA-M2阴性PBC患者明显升高, 具有统计学差异。这与胡朝军等^[23]的观察相似, AMA阳性PBC患者IgM水平显著高于AMA阴性患者。提示AMA/AMA-M2阳性PBC患者与AMA/AMA-M2阴性PBC患者的机体免疫状态存在差异。PBC患者特征性自身抗体AMA的产生与体内T、B淋巴细胞针对AMA的抗原识别位点有关。T细胞免疫异常, 转化生长因子、白介素-6等细胞因子过渡生成诱发的免疫失衡与PBC的发生及发展有关。

PBC的组织病理学特征为小叶间非化脓性胆管炎或肉芽肿性胆管炎。其病程进展的重要环节之一是胆管上皮细胞的凋亡^[11], 依据其表现可分为4期: I期为胆管炎期, II期为胆管增生期, III期为纤维化期, IV期为肝硬化期。其中I、II期较III、IV期多见。部分PBC患者肝脏

组织病理学中可同时存在各期的病理改变。本研究发现AMA/AMA-M2阳性PBC患者与AMA/AMA-M2阴性PBC患者肝组织病理改变无明显差异, 所有患者均有不同程度的中小胆管炎性损害。

影像学检查提示慢性胆囊炎、胆囊息肉、胆囊结石是PBC患者最常见的并发症, 认为与该病的发病机制有一定关系。

AMA/AMA-M2阴性PBC的早期诊断对于早期治疗, 改善预后, 防止各种并发症具有重要意义。熊去氧胆酸(ursodesoxycholic acid, UDCA)仍然是目前公认的治疗PBC最有效的药物, 早期、标准剂量服用UDCA可延缓病情的进展^[24], 改善患者的生化指标、降低门脉高压和预防食管胃底静脉曲张^[25]。应答良好的PBC患者10年非移植生存率高达90%^[26], 而不应答的PBC患者10年病死率同样高达90%以上^[27]。研究发现老年和女性患者比年轻和男性患者应答好^[28]。晚期PBC患者唯一有效的治疗手段是肝移植, 移植后临床症状可消失, 但AMA仍可检测出^[29], 干细胞移植可能延缓病情的发展^[30]。

4 参考文献

- 1 李新民, 马雄, 邱德凯. 原发性胆汁性肝硬化临床特征分析. 现代消化及介入诊疗 2006; 11: 196-198, 244
- 2 Arbour L, Rupps R, Field L, Ross P, Erikson A, Henderson H, Hill W, Yoshida E. Characteristics of primary biliary cirrhosis in British Columbia's First Nations population. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 305-310 [PMID: 15915245]
- 3 Selmi C, Invernizzi P, Zuin M, Podda M, Gershwin ME. Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: following the footprints to disease etiology. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 265-280 [PMID: 16143943]
- 4 Fan LY, Zhong RQ, Tu XQ, Pfeiffer T, Feltens R, Zhu Y, Zhou L. [Genetic association of tumor necrosis factor (TNF)-alpha polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune liver diseases in a Chinese population]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2004; 12: 160-162 [PMID: 15059302]
- 5 Uibo R, Kisand K, Yang CY, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis: a multi-faced interactive disease involving genetics, environment and the immune response. *APMIS* 2012; 120: 857-871 [PMID: 23009110]
- 6 Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53-61 [PMID: 12853201]
- 7 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]
- 8 Smyk D, Cholongitas E, Kriesse S, Rigopoulou EI, Bogdanos DP. Primary biliary cirrhosis: family stories. *Autoimmune Dis* 2011; 2011: 189585 [PMID: 21687641 DOI: 10.4061/2011/189585]

- 9 黄颖秋. 原发性胆汁性肝硬化发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2761-2770
- 10 Baldursdottir TR, Bergmann OM, Jonasson JG, Ludviksson BR, Axelsson TA, Björnsson ES. The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nationwide population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 824-830 [PMID: 22562114 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328353753d]
- 11 Selmi C, Affronti A, Ferrari L, Invernizzi P. Immune-mediated bile duct injury: The case of primary biliary cirrhosis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2010; 1: 118-128 [PMID: 21607152 DOI: 10.4291/wjgp.v1.i4.118]
- 12 Smyk DS, Rigopoulou EI, Pares A, Billinis C, Burroughs AK, Muratori L, Invernizzi P, Bogdanos DP. Sex differences associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 610504 [PMID: 22693524 DOI: 10.1155/2012/610504]
- 13 Czaja AJ. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2144-2161 [PMID: 20464491]
- 14 刘红虹, 福军亮, 徐军. 123例原发性胆汁性肝硬化临床表现与自身抗体谱. 北京大学学报 2013; 45: 233-237
- 15 仲人前, 杨再兴, 梁艳. 自身免疫性肝病的实验诊断进展. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 324-326
- 16 Muratori L, Granito A, Muratori P, Pappas G, Bianchi FB. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 261-276; vii [PMID: 18456179 DOI: 10.1016/j.cld]
- 17 张立伟, 林连捷, 郑长青, 林艳, 张静洁, 周慧慧. 原发性胆汁性肝硬化114例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1884-1888
- 18 Tanaka A, Miyakawa H, Luketic VA, Kaplan M, Storch WB, Gershwin ME. The diagnostic value of anti-mitochondrial antibodies, especially in primary biliary cirrhosis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48: 295-299 [PMID: 12030434]
- 19 王绮夏, 沈霞, 陈晓宇, 邱德凯, 马雄. 抗线粒体抗体阴性原发性胆汁性肝硬化患者的临床及病理学特点. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 340-344
- 20 Van Norstrand MD, Malinchoc M, Lindor KD, Therau TM, Gershwin ME, Leung PS, Dickson ER, Homburger HA. Quantitative measurement of autoantibodies to recombinant mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis: relationship of levels of autoantibodies to disease progression. *Hepatology* 1997; 25: 6-11 [PMID: 8985257]
- 21 李祥金, 杨晋辉. 原发性胆汁性肝硬化AMA-M2阴性患者的临床及病理特点. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1676-1679
- 22 Sfakianaki O, Koulentaki M, Tzardi M, Tsangaridou E, Theodoropoulos PA, Castanas E, Kouroumalis EA. Peri-nuclear antibodies correlate with survival in Greek primary biliary cirrhosis patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4938-4943 [PMID: 20954280 DOI: 10.3748/wjg.v16.i39.4938]
- 23 胡朝军, 杨国香, 李唏, 李永哲, 李丽君, 张蜀澜, 董晓娟, 张奉春. 原发性胆汁性肝硬化患者血清自身免疫性肝病相关自身抗体谱的检测及临床意义. 中华检验医学杂志 2010; 33: 115-120
- 24 Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011; 55: 1361-1367 [PMID: 21703194 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.031]
- 25 Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Minerva F, Palasciano G. Long-term ursodeoxycholate improves circulating redox changes in primary biliary cirrhotic patients. *Clin Biochem* 2011; 44: 1400-1404 [PMID: 21963381 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.09.008]
- 26 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213 [PMID: 20513004]
- 27 Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, Houben MH, Witteman BJ, van Erpecum KJ, van Buuren HR. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136: 1281-1287 [PMID: 19208346]
- 28 Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DE. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013; 144: 560-569.e7; quiz e13-14 [PMID: 23246637 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.005]
- 29 Luettig B, Boeker KH, Schoessler W, Will H, Loges S, Schmidt E, Worman HJ, Gershwin ME, Manns MP. The antinuclear autoantibodies Sp100 and gp210 persist after orthotopic liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1998; 28: 824-828 [PMID: 9625318]
- 30 Wang D, Zhang H, Liang J, Gu Z, Ma X, Huang J, Lin J, Hou Y, Lu L, Sun L. Effect of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplantation in a polyI: C-induced primary biliary cirrhosis mouse model. *Clin Exp Med* 2011; 11: 25-32 [PMID: 20661620 DOI: 10.1007/s10238-010-0105-6]

编辑 田滢 电编 闫晋利

