

原发性胆汁性肝硬化肝脏病理分期与溶酶体膜蛋白-2表达及血清学指标关系

孙 静, 褚燕君, 张芳宾, 郑 聪

■背景资料

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种慢性肝内胆汁淤积性肝病, 病因不明确, 与免疫异常有关。好发于中老年女性患者, 以肝内进行性小胆管破坏, 伴汇管区和汇管周围炎症及纤维化为特点, 最终导致门脉高压、肝硬化, 甚至肝衰竭。该病预后不良, 从出现症状到死亡或行肝移植的平均时间为5-10年。随着近年诊断技术及对本病认识水平的提高, 本病在国内有增多趋势。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic, UDCA)是目前唯一能有效改善肝脏生化功能和延缓门静脉高压, 延长生存期或移植前期的治疗, 所以早期诊断、早期治疗对PBC患者十分重要。

■同行评议者

赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院人体机能系

孙静, 褚燕君, 张芳宾, 郑聪, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

孙静, 郑州大学第一附属医院消化内科在读硕士研究生, 主要从事慢性肝病的研究。

作者贡献分布: 本文由褚燕君与孙静设计; 研究过程由孙静、褚燕君及郑聪完成; 写作由孙静完成; 褚燕君与张芳宾参与文章修改及校订。

通讯作者: 褚燕君, 教授、主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。

1054900885@qq.com

电话: 0371-66862082

收稿日期: 2013-11-15 修回日期: 2013-12-24

接受日期: 2014-01-08 在线出版日期: 2014-02-28

Correlation among hepatic biopsy pathohistology, expression of LAMP2 and laboratory parameters in patients with primary biliary cirrhosis

Jing Sun, Yan-Jun Chu, Fang-Bin Zhang, Cong Zheng

Jing Sun, Yan-Jun Chu, Fang-Bin Zhang, Cong Zheng, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Yan-Jun Chu, Chief Physician, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. 1054900885@qq.com

Received: 2013-11-15 Revised: 2013-12-24

Accepted: 2014-01-08 Published online: 2014-02-28

Abstract

AIM: To search some laboratory parameters reflecting hepatic pathological changes and to observe lysosomal granule membrane protein (LAMP2) expression in patients with primary biliary cirrhosis (PBC).

METHODS: Forty-five patients with PBC who underwent hepatic pathological examination and tests for liver function, blood coagulation function, autoimmune antibody and immunoglobulin from June 2003 to December 2012 were included. The correlation was assessed between hepatic pathohistology and laboratory findings.

The expression of LAMP2 in hepatic tissue was also studied by immunohistochemical method.

RESULTS: Pathological stage was significantly correlated with the expression of LAMP2 ($P < 0.05$). Pathological stage and expression of LAMP2 were correlated with gamma glutamyltranspeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), direct bilirubin (DBIL) and albumin (ALB). Prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), IgG, IgM, antinuclear antibodies (ANA), anti-mitochondrial antibody (AMA), and anti-mitochondrial antibody M2 (AMA-M2) had no correlation with pathological stage or expression of LAMP2.

CONCLUSION: The abnormal expression of LAMP2 may have a role in the pathogenesis of PBC. Some laboratory parameters are helpful for judging hepatic pathological stage of PBC.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Lysosomal granule membrane protein; Liver biopsy; Pathological staging; Laboratory tests

Sun J, Chu YJ, Zhang FB, Zheng C. Correlation among hepatic biopsy pathohistology, expression of LAMP2 and laboratory parameters in patients with primary biliary cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(6): 868-873 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/868.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i6.868>

摘要

目的: 探讨原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者肝脏病理分期与溶酶体膜蛋白-2(lysosomal granule membrane protein, LAMP2)表达及血清学指标三者间的关系。

方法: 收集2003-06/2012-12于我院确诊为PBC的45例患者肝穿肝脏病理分期及其同期生化、血凝、免疫球蛋白及自身免疫性抗体滴

度, 免疫组织化学方法观察LAMP2在PBC患者肝组织的表达, 分析三者间的相关性。

结果: 随着PBC患者肝脏组织病变程度的加重, LAMP2在肝组织的表达呈增加趋势($\chi^2 = 20.534, P = 0.002$), 二者相关系数(r)为0.555($P < 0.05$); 血清谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、直接胆红素、白蛋白与肝脏病理分期相关系数 r 分别为0.318、0.305、0.410和-0.295(P 值分别为0.033, 0.041, 0.005和0.049), 与LAMP2相关系数 r 分别为0.578、0.522、0.479和-0.335(P 值分别为0.000, 0.000, 0.001和0.024); 其中直接胆红素在不同病理分期中位值差异具有统计学意义[3.9(2.3-69.4) *vs* 22.8(1.8-191.5) *vs* 18.4(4.1-275.3), $P = 0.013$]; 谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、直接胆红素、白蛋白在不同LAMP2表达强度下中位值差异均具有统计学意义[137.0(21.0-233.0) *vs* 233.5(5.0-657.0) *vs* 411.0(180.0-1351.0), $P = 0.001$], [130.0(42.0-196.0) *vs* 205.5(74.0-801.0) *vs* 320.0(89.0-2114.0), $P = 0.001$], [4.1(1.8-12.6) *vs* 14.3(2.3-186.0) *vs* 33.2(3.4-275.3), $P = 0.006$], [41.3(37.3-45.6) *vs* 36.6(28.5-47.3) *vs* 36.9(27.0-48.2), $P = 0.021$]. 凝血酶原时间、纤维蛋白原、免疫球蛋白IgG、免疫球蛋白IgM、抗核抗体滴度、抗线粒体抗体滴度、抗线粒体抗体M2亚型滴度与肝脏病理分期及LAMP2蛋白间均无显著相关性。

结论: LAMP2在肝组织异常表达可能与PBC发病机制有关; 血清生化指标在一定程度上有助于PBC肝组织病变程度的判断。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 溶酶体膜蛋白-2; 肝穿; 病理分期; 血清学指标

核心提示: 血清生化指标在一定程度上有助于无病理情况下原发性胆汁性肝硬化患者肝组织病变程度的判断, 但不能总是做出准确预测, 肝穿仍然是最重要手段。

孙静, 褚燕君, 张芳宾, 郑聪. 原发性胆汁性肝硬化肝脏病理分期与溶酶体膜蛋白-2表达及血清学指标关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(6): 868-873 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/868.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i6.868>

0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种慢性进行性胆汁淤积性肝病, 其发

病机制未明, 多种免疫因素参与其中. 肝脏穿刺病理活检在PBC的诊断及疾病严重程度的判定中具有重要的价值^[1], 然此项操作为有创检查, 患者耐受性差. 鉴于此, 本研究通过回顾性分析PBC患者肝脏病理分期与血清学指标之间的联系, 期望找到能够预测肝组织病变严重程度的临床指标, 以指导在无病理情况时对病情的判断. 溶酶体膜蛋白-2(lysosomal granule membrane protein, LAMP2)是新近发现的抗中性粒细胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)亚型^[2], 参与多种自身免疫性疾病发生发展过程, 本研究通过分析LAMP2在PBC患者肝脏中表达改变与血清学指标及肝组织病理分期的相关性, 探讨LAMP2表达在PBC中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2003-06/2012-12于郑州大学第一附属医院行肝穿活检并确诊为PBC者. 诊断均符合2000年美国肝脏病学会(America Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)PBC指导意见^[3], 排除合并其他自身免疫性肝病、系统自身免疫性疾病、各种急慢性病毒性肝炎、半年内使用可疑肝损伤药物、长期大量饮酒及临床资料不完整者. 通过临床病案记录及病理科档案记录获取患者肝穿活检同期血清谷氨酰转氨酶(gamma glutamyltranspeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、抗核抗体(anti-nuclear antibodies, ANA)、抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)、抗线粒体抗体M2亚型(anti-mitochondrial antibody M2 typing, AMA-M2)、免疫球蛋白IgG及IgM等血清学指标及肝组织病理蜡块连续切片; 免疫组织化学实验用兔抗人LAMP2抗体(1:100)、CW2035试剂盒、苏木素均为北京康为世纪生物科技有限公司产品。

1.2 方法

1.2.1 血清学指标检测及肝穿组织病理分期: 血清GGT、ALP、DBIL、ALB采用日本Olympus全自动生化分析仪检测; PT、FIB采用罗氏CoaguChek XS血凝分析仪检测; ANA、AMA、AMA-M2采用免疫荧光法测定; 免疫球蛋白采用Immagine800特定蛋白分析仪检测. 肝组织切片分别用苏木精-伊红(HE), 网织纤维等常规染色,

■ 研究前沿

原发性胆汁性肝硬化起病隐袭, 没有明显的临床症状, 常仅表现为肝功异常, 乏力, 纳差, 右上腹不适等, 往往被误诊为慢性肝炎(病因不明型). 目前认为本病可能是自身免疫性疾病的一种类型, 患者常有细胞免疫及体液免疫的异常, 还常合并其他自身免疫性疾病. 总结该病相关的生化、肝穿病理特点, 有助于此病的早期发现及诊疗, 可为进一步探讨病因提供线索。

■相关报道

近年来,国内外大量研究关注了LAMP2在自身免疫性疾病发病机制中的可能作用,为揭开LAMP2的神秘面纱积累了大量的实验数据.

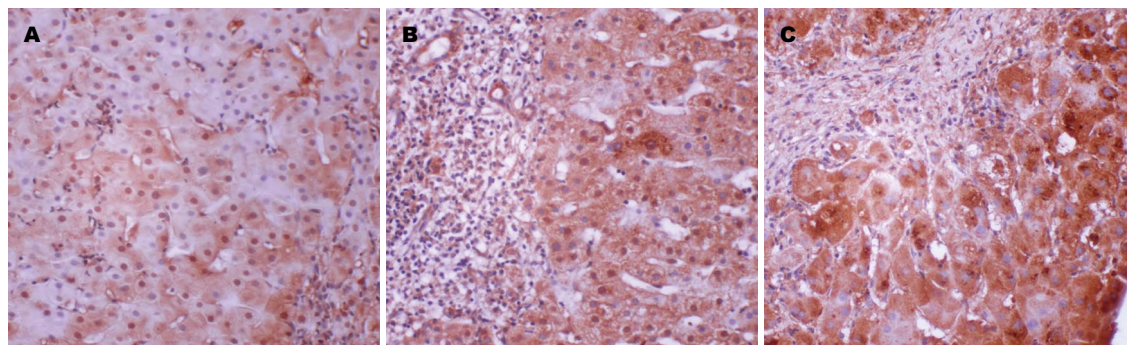


图1 LAMP2在PBC不同病理分期肝穿组织的表达($\times 400$). A: I期PBC肝细胞阳性; B: II期肝细胞阳性; C: III期肝细胞阳性. LAMP2: 溶酶体膜蛋白-2.

表1 肝脏病理分期与溶酶体膜蛋白-2表达强度关系(n)

病理分期	LAMP2蛋白表达				合计
	-	+	++	+++	
I	0	5	9	0	14
II	1	2	11	5	19
III+IV ¹	0	1	2	9	12
合计	1	8	22	14	45

¹因III、IV期病例数偏少、且二者间病理改变近似,故将两期合并分析. LAMP2: 溶酶体膜蛋白-2.

由我院2名病理科医师独立读片,肝组织病理分期根据Scheuer组织学分期^[4]分4期: I期胆管炎期、II期胆管增生期、III期纤维化期和IV期肝硬化期;因III、IV期病例数偏少,且二者间病理改变近似,故将两期合并分析.

1.2.2 免疫组织化学法检测LAMP2在肝脏组织的表达: 甲醛固定,石蜡包埋肝活检蜡块,连续切片,采用PV-9000免疫组织化学二步法检测LAMP2的表达改变: LAMP2染色阳性信号定位于肝细胞胞浆中,呈棕黄色颗粒,每个标本随机观察5个高倍镜视野,每个视野记录200个肝细胞,阳性细胞百分数<5%为阴性(-),5%-25%为弱阳性(+),>25%-50%为阳性(++),>50%为强阳性(+++).

统计学处理 采用SPSS17.0软件对研究数据进行统计分析.符合正态分布的变量采用mean \pm SD表示,非正态分布变量采用中位数(最低值-最高值)表示;多组定量资料间比较采用方差分析,无法转换的非正态资料采用非参数检验,等级资料间相关性分析采用Spearman秩相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

共45例患者纳入分析,其中女性42例,男性3例,中位年龄53岁(27-77岁).

2.1 PBC肝脏病理分期与LAMP2表达的关系(表1,图1) LAMP2表达强度在PBC不同肝脏病理分期间存在差异(有序多分类资料秩和检验, $\chi^2 = 20.534$, $P = 0.002$),随着肝脏组织病变程度的加重,LAMP2在其肝组织的表达逐渐增强;两者呈正相关,相关系数 $r = 0.555(P<0.05)$.

2.2 PBC肝脏病理分期与肝功能、血凝、免疫球蛋白的关系 血清GGT、ALP、DBIL水平与肝脏病理分期呈正相关, r 分别为0.318、0.305和0.410, P 分别为0.033、0.041和0.005.血清ALB水平与肝脏病理分期呈负相关, $r = -0.295(P = 0.049)$.血清PT、FIB、IgM、IgG与肝脏病理分期无显著相关性, r 分别为0.032、0.193、-0.054和0.203(P 分别为0.836、0.205、0.726和0.182)(表2).

GGT在III+IV期中位值显著高于I期(Kruskal-Wallis检验, $Z = -2.109$, $P = 0.035$)及II期($Z = -2.130$, $P = 0.033$);ALP在III+IV期中位值显著高于I期($Z = -2.006$, $P = 0.045$);DBIL在II期及III+IV期中位值均高于I期(Z 分别为-2.186、-3.035, P 分别为0.029、0.002);IgG在III+IV期平均值高于II期($Z = -2.068$, $P = 0.039$),其中DBIL在不同病理分期中位值差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.691$, $P = 0.013$).分别将GTT、ALP、DBIL和IgG与肝脏不同病理分期之间做受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,用以反映不同生化指标对肝脏病理分期的预测性能,ROC曲线下面积均<0.7, P 均>0.05.

2.3 PBC肝脏病理分期与自身免疫性抗体的关系 PBC患者肝脏病理分期与自身免疫性抗体ANA、AMA、AMA-M2滴度间无显著性相关, r 分别为0.135、-0.066和0.051, P 分别为0.377、0.667和0.742.分析显示,上述三者抗体滴度在不同病理分期间均无统计学差异(P 均>0.05).

表 2 病理分期与GGT、ALP、DBIL、ALB、PT、FIB、IgM、IgG的关系

分期	I	II	III+IV	统计值	P值
<i>n</i>	14	19	12		
GGT(U/L)	206.0(17.0–513.0)	194.0(5.0–842.0)	295.5(125.0–1351.0) ^{ac}	5.822	0.054
ALP(U/L)	153.5(74.0–405.0)	201.0(42.0–801.0)	256.5(89.0–2114.0) ^a	4.207	0.122
DBIL(μmol/L)	3.9(2.3–69.4)	22.8(1.8–191.5) ^a	18.4(4.1–275.3) ^a	8.691	0.013
ALB(g/L)	40.1 ± 3.86	37.67 ± 5.54	36.71 ± 4.09	1.802	0.177
PT(s)	11.96 ± 1.64	11.06 ± 2.02	12.36 ± 2.20	1.821	0.174
FIB(g/L)	3.08 ± 1.22	3.18 ± 0.90	3.48 ± 0.88	0.545	0.584
IgM(g/L)	4.19 ± 2.08	2.95 ± 2.00	4.25 ± 2.51	1.888	0.164
IgG(g/L)	14.23 ± 4.86	13.04 ± 3.88	16.92 ± 5.68 ^c	4.414	0.110

^a*P* < 0.05 vs I期; ^c*P* < 0.05 vs II期. GGT: 谷氨酰转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; DBIL: 直接胆红素; ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间; FIB: 纤维蛋白原.

表 3 LAMP2与GGT、ALP、DBIL、ALB、PT、FIB、IgM、IgG关系

LAMP2	-/+ ¹	++	+++	统计值	P值
<i>n</i>	9	22	14		
GGT(U/L)	137.0(21.0–233.0)	233.5(5.0–657.0)	411.0(180.0–1351.0) ^{ac}	14.877	0.001
ALP(U/L)	130.0(42.0–196.0)	205.5(74.0–801.0) ^a	320.0(89.0–2114.0) ^{ac}	13.829	0.001
DBIL(μmol/L)	4.1(1.8–12.6)	14.3(2.3–186.0) ^a	33.2(3.4–275.3) ^a	10.215	0.006
ALB(g/L)	41.3(37.3–45.6)	36.6(28.5–47.3)	36.9(27.0–48.2) ^a	7.774	0.021
PT(s)	11.36 ± 1.42	11.65 ± 2.09	11.97 ± 2.24	0.258	0.774
FIB(g/L)	2.96 ± 1.07	3.15 ± 1.07	3.52 ± 0.82	0.978	0.384
IgM(g/L)	2.6(1.1–10.4)	3.2(1.2–7.9)	2.8(1.4–9.7)	0.202	0.735
IgG(g/L)	12.1(10.0–23.4)	13.3(8.2–31.0)	13.1(8.4–20.2)	0.651	0.722

^a*P* < 0.05 vs -/+组; ^c*P* < 0.05 vs ++组. ¹组病例数偏少, 故将-组与+组合并分析. GGT: 谷氨酰转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; DBIL: 直接胆红素; ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间; FIB: 纤维蛋白原; LAMP2: 溶酶体膜蛋白-2.

2.4 LAMP2表达强度与肝功能、血凝、免疫球蛋白水平的关系 血清GGT、ALP、DBIL与LAMP2表达强度呈正相关, *r*分别为0.578、0.522、0.479, *P*分别为0.000、0.000和0.001; ALB水平与LAMP2表达呈负相关(*r* = -0.335, *P* = 0.024). PT、FIB、IgM、IgG与LAMP2表达无显著性相关, *r*分别为0.071、0.221、-0.052和-0.004, *P*分别为0.641、0.145、0.735和0.98, 如表3所示.

GGT、ALP、DBIL、ALB在不同蛋白表达强度下中位值差异具有统计学意义(χ^2 分别为14.877、13.829、10.215、7.774, *P*分别为0.001、0.001、0.006、0.021); GGT在LAMP2表达+++组平均值显著高于-/+组(*Z* = -3.655, *P* = 0.000)及++组(*Z* = -2.256, *P* = 0.000); ALP在不同蛋白表达强度下中位值两两间差异均具有统计学意义(*t* = -3.308, *P* = 0.021; *Z* = -2.546, *P*

= 0.001; *Z* = -2.044, *P* = 0.041); DBIL在+++组中位值显著高于-/+组(*Z* = -3.339, *P* = 0.001), ALB在-/+组中位值高于++组(*t* = 2.997, *P* = 0.019)及+++组(*Z* = -2.964, *P* = 0.003).

2.5 LAMP2表达强度与自身免疫性抗体的关系 PBC肝组织LAMP2表达强度与ANA、AMA、AMA-M2滴度间无显著性相关, *r*分别为0.182、0.145和0.205, *P*分别为0.231、0.391和0.224, 且三抗体滴度在不同蛋白表达强度下亦不存在明显差异(均*P* > 0.05).

3 讨论

3.1 PBC肝脏病理分期与血清学指标 肝穿病理活检在PBC的诊断及疾病严重程度的判定中具有重要价值, 然此项操作为有创检查, 存在诸多禁忌症及并发症, 患者耐受性差, 因此, 寻找能够预测PBC患者肝脏病理分期的临床指标显得

■创新盘点

国内国外大量文献通过回顾性分析原发性胆汁性肝硬化患者临床表现、生化检查、肝穿病理特点, 总结该病相关诊疗要点, 为临床工作提供依据. 本文在此基础上, 进一步通过实验验证此病患者肝脏特异标志物的表达情况, 深层次探究原发性胆汁性肝硬化的发病机制, 具有一定的前瞻性.

■同行评价

论文以探讨原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者肝脏病理分期与溶酶体膜蛋白(LAMP2)表达及血清学指标三者间的关系为目标,是一个很好的选题,有较好的学术价值。

十分必要。

血清中GGT、ALP均主要来自肝脏,分布于肝细胞的毛细胆管侧和整个胆管系统,胆汁淤积时刺激肝细胞过度产生GGT及ALP,并通过胆汁酸渗析作用随淤积胆汁返流入血,因此,GGT及ALP能一定程度上反映肝胆系统疾病病变严重程度。马丽娜等^[5]曾报道GGT及ALP在PBC患者不同病理分期间存在显著差异,病理改变严重者GGT及ALP升高明显。我们的研究亦显示,GGT及ALP与肝脏病理分期间存在正相关关系,这与国内及国外Vleggaar等^[6]研究结果一致。血清DBIL的升高能反映胆管减少及肝硬化程度,随着PBC疾病程度进展,此项指标进行性升高,与患者的预后相关^[7]。本研究的结果与上述结论一致。ALB、PT、FIB均在一定程度上反映肝脏合成能力,但本研究显示,ALB与肝脏病理分期间相关系数仅为-0.295,PT及FIB与病理分期间无相关性,考虑(1)本研究样本量小,且为避免出现各种肝穿并发症,45例患者中7例在肝穿检查前输注新鲜冰冻血浆纠正凝血功能并补充ALB;(2)本研究中未能包含临床严重肝功能异常、凝血功能极差不适宜肝穿检查的患者。本研究分别将GGT、ALP和DBIL血清学水平与肝脏不同病理分期之间做ROC曲线,显示上述血清学指标不适合判定肝脏病理分期。

血清AMA或AMA-M2阳性是PBC最特征性免疫学指标,阳性率可达95%,是重要的早期诊断手段,我们的研究中,仅1例患者AMA及AMA-M2均阴性,阳性率达98%(44/45)。但我们的研究亦表明,AMA、AMA-M2滴度及IgM、IgG与PBC肝脏病理分期间均无相关性,王吉耀等^[8]回顾性分析及金燕等^[9]随访研究均显示AMA及AMA-M2阳性与临床病情无关。

3.2 LAMP2与PBC LAMP2基因定位于Xq24-q25,主要表达在胎盘、肝脏、肺脏,蛋白定位于内体膜、溶酶体膜、细胞膜,并穿梭于三种膜成分之间^[10]。LAMP2确切功能尚不清楚,既往普遍认同LAMP2为一种结构蛋白,其特殊结构可防止溶酶体内强酸环境对溶酶体膜的自身溶解^[11];但近年研究发现,LAMP2在自身免疫性疾病的发生中发挥重要调控作用^[12],直接参与了中性粒细胞的黏附、自噬和抗原递呈^[13],被作为一种新的ANCA亚型提出^[1],Kain等^[14]发现LAMP2自身抗体参与微量局灶坏死性肾小球肾炎的发生。

王璐等^[15]研究发现LAMP2在PBC患者肝脏

组织表达强度与其病理分期呈正相关,可能参与肝细胞胆汁异常排泄过程,在PBC发病机制中发挥重要作用。我们的研究也证实,LAMP2与PBC肝脏病理分期间呈正相关,且LAMP2与GGT、ALP、DBIL等反映胆管病变程度的生化指标间也存在正相关关系。因此,我们推测,LAMP2在肝脏组织的表达异常可能参与PBC发病过程。

总之,在无法获得肝脏病理组织学资料时,定期检测肝功能、血凝、自身免疫性抗体、免疫球蛋白等临床指标有助于了解PBC病情程度,但不能对肝脏病理分期进行判定;因此,肝穿仍是PBC的重要诊断手段。LAMP2可能参与PBC发病过程,但具体发病机制问题有待进一步研究探讨。

4 参考文献

- 1 王学祥. 肝病穿刺活检在肝硬化诊断与治疗方面的意义. 中国实用医学 2011; 6: 108-109
- 2 Kain R, Matsui K, Exner M, Binder S, Schaffner G, Sommer EM, Kerjaschki D. A novel class of auto-antigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med* 1995; 181: 585-597 [PMID: 7836914 DOI: 10.1084/jem.181.2.585]
- 3 Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013 [PMID: 10733559 DOI: 10.1053/he.2000.5984]
- 4 Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-374 [PMID: 1808228 DOI: 10.1016/0168-8278(91)90084-O]
- 5 马丽娜, 黄雁翔, 曹振环, 陈新月. 53例原发性胆汁性肝硬化临床和病理分析. 实用肝脏病杂志 2008; 11: 166-168
- 6 Vleggaar FP, Van Ooteghem NA, Van Buuren HR, Van Berge Henegouwen GP. Cholestatic liver diseases: slow progress in understanding and treating slowly progressive disorders. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000; (232): 86-92 [PMID: 11232499]
- 7 Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, Podda M. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002; 51: 265-269 [PMID: 12117892 DOI: 10.1136/gut.51.2.265]
- 8 王吉耀, 蒋伟, 高虹, 贺伯明, 刘文滨. 原发性胆汁性肝硬化的临床及病理学特征. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 334-337
- 9 郭婧婧, 金燕, 张运丽. 原发性胆汁性肝硬化患者血清相关自身抗体检测及其临床意义. 医学临床研究 2006; 23: 1425-1427
- 10 Sawada R, Jardine KA, Fukuda M. The genes of major lysosomal membrane glycoproteins, lamp-1 and lamp-2. 5'-flanking sequence of lamp-2 gene and comparison of exon organization in two genes. *J Biol Chem* 1993; 268: 9014-9022 [PMID: 8517882]

- 11 Hunziker W, Simmen T, Höning S. Trafficking of lysosomal membrane proteins in polarized kidney cells. *Nephrologie* 1996; 17: 347-350 [PMID: 8987042]
- 12 Schneede A, Schmidt CK, Hölttä-Vuori M, Heeren J, Willenborg M, Blanz J, Domanskyy M, Breiden B, Brodesser S, Landgrebe J, Sandhoff K, Ikonen E, Saftig P, Eskelinen EL. Role for LAMP-2 in endosomal cholesterol transport. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 280-295 [PMID: 19929948 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00973.x]
- 13 Saftig P, Beertsen W, Eskelinen EL. LAMP-2: a control step for phagosome and autophagosome maturation. *Autophagy* 2008; 4: 510-512 [PMID: 18376150]
- 14 Kain R, Exner M, Brandes R, Ziehermayr R, Cunningham D, Alderson CA, Davidovits A, Raab I, Jahn R, Ashour O, Spitzauer S, Sunder-Plassmann G, Fukuda M, Klemm P, Rees AJ, Kerjaschki D. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008; 14: 1088-1096 [PMID: 18836458 DOI: 10.1038/nm.1874]
- 15 王璐. 原发性胆汁性肝硬化相关抗体1F9的抗原分离及鉴定. 第四军医大学, 2012

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

