

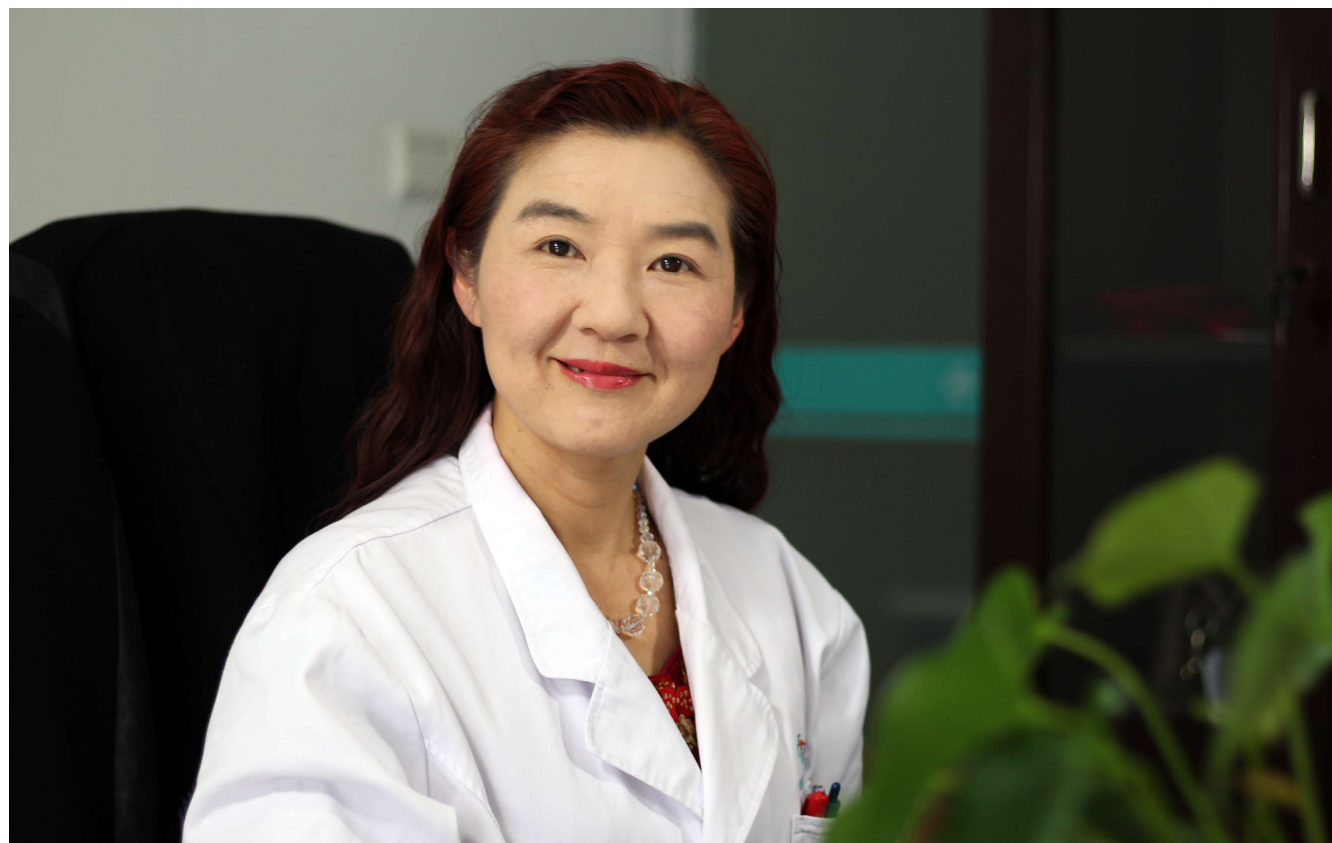
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 2 月 28 日 第 27 卷 第 4 期 (Volume 27 Number 4)



4/2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 209 慢性乙型肝炎的评估和治疗进展

张莉, 张福奎

基础研究

- 220 七氟烷调节CARMA3靶向NF- κ B通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高亮, 周鹏飞

- 228 瑞芬太尼通过miR-206/GOLPH3调控胃癌细胞增殖和凋亡的实验研究

陈晓军, 沈鑫宁, 陈亮

临床研究

- 238 难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天

文献综述

- 245 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展

甄建华, 黄光瑞

- 252 家族性腺瘤性息肉病的外科治疗进展

李凯钰, 刘刚

- 260 淀粉样变性的消化系统表现

齐凤祥, 张颖, 李英兰, 江勇

临床实践

- 267 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘璐, 张连峰, 周琳

- 276 超声造影定量评估TACE术后原发性肝细胞癌的血流灌注变化

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣

- 282 原发性小肠腺癌的临床特点及文献分析

鲁亚明, 程鹏, 张玲利

消 息

- 244 《世界华人消化杂志》参考文献要求
259 《世界华人消化杂志》外文字符标准
266 《世界华人消化杂志》正文要求
275 《世界华人消化杂志》修回稿须知
281 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

林潮双, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中山大学附属第三医院感染科. 主攻感染性疾病, 在慢性病毒性肝炎抗病毒治疗、重型肝炎的抢救治疗等方面有丰富的临床经验, 对丙型肝炎的治疗及乙型肝炎的母婴阻断有较深入的研究. 现任广东省医疗行业协会感染管理分会主任委员、广东省肝脏病学会肝炎专业委员会常委、国家科技专家库成员、广东省医学科研基金项目管理评审专家、广州市医药卫生科技项目评审专家. 担任《实用医学杂志》、《临床肝胆病杂志》、《世界华人消化杂志》审稿专家. 先后主持国家自然科学基金2项、省自然科学基金1项, 省科技计划项目2项. 在国内外核心期刊杂志发表论著100余篇, 其中SCI论文十余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-02-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 4 Feb 28, 2019

EDITORIAL

- 209 Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B

Zhang L, Zhang FK

BASIC RESEARCH

- 220 Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF-
- κ
- B signaling pathway

Jia XP, Chen XZ, Lou QB, Zhou ZF, Gao L, Zhou PF

- 228 Remifentanyl regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-206/GOLPH3

Chen XJ, Shen XN, Chen L

CLINICAL RESEARCH

- 238 Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis

Liu HM, Zhang HW, Lin R, Song Y, Zhou L, Wang BM, Liu WT

REVIEW

- 245 Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine

Zhen JH, Huang GR

- 252 Progress in surgical treatment of familial adenomatous polyposis

Li KY, Liu G

- 260 Gastrointestinal manifestations of amyloidosis

Qi FX, Zhang Y, Ji YL, Jiang Y

CLINICAL PRACTICE

- 267 Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms of different clinical classifications

Wang ZD, Jiao XX, Peng XQ, Liu L, Zhang LF, Zhou L

- 276 Quantitative evaluation of blood perfusion in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization by contrast-enhanced ultrasound

Zhang XR, Ouyang J, Huang JY

- 282 Clinical characteristics of primary small bowel adenocarcinoma

Lu YM, Cheng P, Zhang LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 4 Feb 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chao-Shuang Lin, Professor, Chief Physician, Department of Infections Disease, The Third Affiliated Hospital of Sun-Yat Sen University, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

基金项目: 天津市科委慢性病防治科技重大专项项目, No. 17ZXMFYSY00210; 天津市卫计委卫生行业重点攻关项目, No. 15KG149; 国家自然科学基金资助项目, No. 81600509.

作者贡献分布: 本课题设计与开展由刘会敏、张洪文与刘文天完成; 临床数据收集与整理由刘会敏、张洪文、林睿、宋岩及周璐完成; 数据分析由刘会敏、王邦茂及刘文天完成; 本文写作由刘会敏、林睿、王邦茂及刘文天完成。

通讯作者: 刘文天, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. lwentian64@163.com
电话: 022-60362255

收稿日期: 2018-11-30

修回日期: 2018-12-23

接受日期: 2019-01-22

在线出版日期: 2019-02-28

Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis

Hui-Min Liu, Hong-Wen Zhang, Rui Lin, Yan Song, Lu Zhou, Bang-Mao Wang, Wen-Tian Liu

Hui-Min Liu, Hong-Wen Zhang, Rui Lin, Yan Song, Lu Zhou, Bang-Mao Wang, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Received: 2018-11-30

Revised: 2018-12-23

Accepted: 2019-01-22

Published online: 2019-02-28

Abstract

AIM

To analyze the clinical characteristics of refractory

primary biliary cholangitis (PBC) and explore the factors affecting the therapeutic effect of ursodeoxycholic acid (UDCA), so as to provide new ideas for the clinical diagnosis and treatment of PBC.

METHODS

A retrospective analysis was performed on 53 patients with PBC following UDCA treatment. Fifteen patients (28.30%) who had a poor response were included in a refractory group, and 38 patients (71.70%) who had a complete response were included in a typical group. Clinical characteristics, biochemical parameters, autoantibodies, abdominal ultrasonography, liver pathology, and response to treatment were analyzed and compared between the two groups.

RESULTS

There was a female predominance in both groups. There was no significant difference between the two groups in the gender distribution, the average age of onset, or general conditions such as concomitant extrahepatic autoimmune diseases. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), glutamyltransferase (GGT), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), and anti-mitochondrial antibodies (AMA) in the refractory group were significantly higher than those in the typical group before treatment ($P < 0.05$). The proportion of patients with intrahepatic cirrhosis was 46.7% in the refractory group and 18.4% in the typical group; the proportion of patients with splenomegaly was 60% and 26.3%, respectively; the proportion of patients with intrahepatic cholestasis was 66.7% and 5.3%, respectively; the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis demonstrated that ALP and cholestasis were independent risk factors affecting the efficacy of initial treatment of UDCA.

CONCLUSION

High levels of ALT, AST, ALP, GGT, TBIL, DBIL and AMA at the initial treatment as well as concomitant cirrhosis, splenomegaly, and intrahepatic cholestasis may be closely related to a poor response to UDCA-based treatment.

Key Words: Primary biliary cholangitis; Ursodeoxycholic acid; Autoimmune disease; Refractory

Liu HM, Zhang HW, Lin R, Song Y, Zhou L, Wang BM, Liu WT. Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 238-244
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/238.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.238>

摘要

目的

分析难治型原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis PBC)患者的临床特征, 探讨影响熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗效果的相关因素, 为制定合理的治疗方案提供依据。

方法

回顾性分析53例经UDCA治疗后的PBC患者, 其中15例(28.30%)应答不良, 为难治组, 38例(71.70%)获得良好应答, 为典型组, 比较分析两组患者的临床特点、生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征及治疗应答反应。

结果

难治组与典型组均以女性为主, 两组男女比例、平均发病年龄及伴肝外自身免疫性疾病等一般状况无明显差异。治疗前难治组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)与直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)及抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMA)均明显高于典型组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。难治组与典型组肝硬化比例分别为46.7%和18.4%; 脾大的发病率分别为60%和26.3%; 肝内胆汁淤积的比例分别为66.7%和5.3%, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。二元Logistics回归分析发现ALP和肝内胆汁淤积为影响UDCA初始治疗疗效的独立危险因素。

结论

初治时ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、AMA水平较高, 伴有肝硬化、脾大并有肝内胆汁淤积的组织特征可能是PBC患者对UDCA应答不良的重要影响因素。

关键词: 原发性胆汁性胆管炎; 熊去氧胆酸; 自身免疫性疾病; 难治型

核心提要: 原发性胆汁性胆管炎患者初治时高水平的谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶、总胆红素、直接胆红素及抗线粒体抗体(及伴有肝硬化、脾大且有肝内胆汁淤积的组织特征可能会对熊去氧胆酸治疗应答不良。

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天. 难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(4): 238-244
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/238.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.238>

0 引言

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种以肝内中、小胆管非化脓性炎症及小胆管的破坏、消失为特征的慢性肝内胆汁淤积性自身免疫性疾病^[1]。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)能够竞争性的抑制有毒有害的内源性的胆酸的吸收, 同时增加胆汁酸的分泌, 使体内淤积胆汁减少, 是目前被美国肝病协会和欧洲肝病协会指南推荐的治疗PBC的一线药物。但仍有证据表明多达40%的PBC患者对UDCA治疗应答不良, 这部分患者我们在此称为难治型PBC(下称难治组), 应答良好的我们称之为典型PBC(下称典型组)。本文对难治型和典型PBC患者的临床特点、生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征等进行对比分析, 探究影响UDCA治疗效果的相关因素, 旨在为难治型PBC患者早期转换治疗方案提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集天津医科大学总医院2012-09、2017-06住院被诊断为PBC的53例病例, 全部接受UDCA13-15 mg/kg/d治疗并随访1年以上。纳入的患者全部符合美国肝脏学会2009年修订的临床实践指南中的诊断标准: (1)胆汁淤积升高的生化组证据如碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶(Glutamyltransferase, GGT)水平的升高; (2)抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)或抗线粒体抗体M2亚型(AMA-M2)阳性; (3)肝穿刺病理存在非化脓性破坏性胆管炎及小叶间胆管破坏的组织学特征。符合2项即可确诊。排除标准: (1)血清肝炎病毒标志物阳性者; (2)有酗酒史者(≥ 20 g/d); (3)服用肝脏、胆管毒性或者导致胆道梗阻的药物者; (4)合并自身免疫性肝炎者; (5)肝移植术后患者。

治疗应答良好的定义为经过UDCA治疗1年以上, 其生化学指标ALP ≤ 3 正常上限(upper limit of normal,

ULN), $AST \leq 2$ ULN, 胆红素正常^[2], 否则为治疗应答不良。53例经UDCA治疗的PBC患者中, 15例(28.30%)应答不良, 为难治组; 38例(71.7%)获得良好应答, 为典型组。

1.2 方法 观察指标: (1)临床表现: 观察有无黄疸、乏力、皮肤瘙痒、肝硬化、脾大等症状及体征, 有无合并肝外自身免疫性疾病; (2)实验室指标: 生化指标及免疫学指标, 其中AMA采用间接免疫荧光法检测(滴度 $>1:40$ 判断为阳性), AMA-M2采用ELISA法, 免疫印迹法检测抗GP210、抗SP100抗体; (3)肝脏穿刺病理学检查: 评价PBC组织病理学特点; (4)腹部B型超检查: 观察肝脏及腹腔淋巴结等异常表现。

统计学处理 应用SPSS 20.0软件进行统计分析, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 计数资料以率或百分比表示, 采用 χ^2 检验, 影响因素分析采用二元logistic回归分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及实验室检查结果 两组患者均以女性为主, 难治组和典型组性别比例分别为4/34(男/女)和3/12(男/女), 平均发病年龄分别为60.42岁 \pm 9.40岁和57.20岁 \pm 9.76岁(表1)。难治组生化指标谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALP、GGT、总胆红素(total bilirubin, TBIL)与直接胆红素(Direct bilirubin, DBIL)及AMA均高于典型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2), 而ANA、抗Gp210抗体及抗sp100抗体阳性率无明显差异($P > 0.05$)(表3)。经过UDCA治疗之后, 难治组较典型组生化指标有上抬趋势(图1)。

2.2 临床表现 在53例PBC患者中, 有黄疸28例(52.8%)、肝硬化14例(26.4%)、脾大19例(35.8%)、乏力24例(45.3%)、纳差20例(37.7%)、皮肤瘙痒18(34%)。其中合并系统性红斑狼疮2例(3.8%), 合并类风湿性关节炎1例(1.9%), 干燥综合征6例(11.3%)。难治组与典型组系统性红斑狼疮的比例分别为0%和5.3%; 类风湿性关节炎的比例分别为6.7%和0%; 干燥综合征的比例分别为13.3%和10.5%; 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.3 肝脏影像学及组织学特征 在腹部超声检查中, 在难治组和典型组肝硬化所占比例分别为46.7%和18.4%; 脾大在两组之间所占比例分别为60%和26.3%, 两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。两组PBC患者中肝内胆汁淤积的比例分别为66.7%和2%, 差异也具有统计学意义($P < 0.05$), 难治组和典型组肝纤维化的比例分别为46.7%和26.3%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表5)。

2.4 多重影响因素的二元logistic回归分析 多因素分析

比较难治组与临床指标之间的关系, 将以上统计存在组间差异及存在相关性的指标进行Logistic分析, 结果显示ALP和肝内胆汁淤积与PBC患者治疗应答不良呈独立相关性(表6)。

3 讨论

PBC是一种具有明显的家族聚集倾向性的慢性自身免疫性疾病, 临床上以中老年女性多见。UDCA是被美国FDA批准用于治疗PBC的一线药物。文献报道其可改善肝功能, 减轻肝脏损害, 提高生存率, 减少肝移植的需求。治疗效果比较满意, 规律口服用药能够延缓疾病的进展程度^[3], 尽管UDCA治疗效果如此明显, 但对UDCA应答不良的患者, 有一半在10年内进展至肝移植^[2], 患者的应答情况很大程度上还反映了患者的预后, 因此对治疗应答不良的患者早期识别显得至关重要。

PBC是一种以肝内胆汁淤积为主要表现的自身免疫性疾病, 且可出现淤胆性肝损伤, 本研究中PBC患者均存在不同程度的肝功能损伤, 主要是ALP和(或)GGT升高, 大部分患者还存在胆红素的升高, 以TBil升高为主。本研究中难治组比典型组PBC的患者有较高的ALP、GGT水平, AST、ALT、TBIL、DBIL水平也较高。Zhang等^[4]等随诊187例患者, 观察1年后生化应答不良和应答良好的患者基线资料, 结果发现两组患者在AST、ALT、ALP、GGT、TBIL等方面差异均具有统计学意义, 这也与本研究结果基本一致。ALT、AST的升高提示肝细胞的损伤, 损伤严重的PBC患者, 更容易进展为肝纤维化而出现应答不良^[5]。本研究提示难治组ALP、GGT水平更高, 与Azemoto等^[6]研究一致, 且本研究结果提示高ALP为PBC患者应答不良的独立危险因素, 由此高ALP、GGT的患者在UDCA治疗时多会出现治疗应答不良。血清中TBil在经UDCA治疗后的水平可以预测出PBC患者10年的存活率, TBil明显异常的PBC患者预后更差^[7]。本研究中难治组TBil、DBil及肝内胆汁淤积水平较典型组高, 且肝内胆汁淤积为UDCA治疗应答不良的独立危险因素, 这也与Lammers等^[8]的研究相一致。由此提示高ALP、TBil、DBil及存在胆汁淤积的PBC患者在初始治疗时应反复评估UDCA治疗效果, 如出现应答不良应及时转换治疗方案。

自身抗体的(AMA、ANA、抗GP210、抗SP100)检测对PBC的诊断、治疗及预后判断具有重要价值, AMA阳性是诊断PBC的特征性免疫标志。在PBC中AMA的显著降低仅限于对UDCA治疗有反应的患者^[9], 对UDCA反应不良的患者, 一般无明显变化, 但其滴度的变化一般不反映疾病的严重性及预后^[5]。抗GP210抗体的出现与肝组织学上严重的界面性炎及小叶炎症相关, 也是进

表 1 两组原发性胆汁性胆管炎患者一般资料

临床特点	难治组(<i>n</i> = 15)	典型组(<i>n</i> = 38)	检验值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	3/12	4/34	0.842	0.359
年龄(岁)	57.20 ± 9.763	60.42 ± 9.400	-1.093	0.285
系统性红斑狼疮 <i>n</i> (%)	0	2 (5.3)	0.011	0.916
类风湿性关节炎 <i>n</i> (%)	1 (6.7)	0 (0.0)	2.582	0.108
干燥综合征 <i>n</i> (%)	2 (13.3)	4 (10.5)	0.084	0.771

表 2 两组原发性胆汁性胆管炎患者治疗前生化资料

生化指标	难治组(<i>n</i> = 15)	典型组(<i>n</i> = 38)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
PLT(109/L)	167.67 ± 54.41	193.05 ± 63.98	-1.354	0.182
ALB(g/L)	41.93 ± 4.77	43.32 ± 5.18	-0.894	0.375
ALT(U/L)	118.80 ± 86.35	57.95 ± 35.75	3.660	0.018
AST(U/L)	91.13 ± 76.40	46.84 ± 20.91	3.315	0.043
ALP(U/L)	436.80 ± 293.24	167.47 ± 78.55	5.271	0.003
GGT(U/L)	488.60 ± 337.80	193.95 ± 112.42	4.802	0.005
TBIL(μmol/L)	32.73 ± 23.88	14.13 ± 7.62	4.328	0.010
DBIL(μmol/L)	18.68 ± 23.13	4.69 ± 3.01	3.704	0.035

PLT: 血小板; ALB: 白蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素.

表 3 两组原发性胆汁性胆管炎患者治疗前免疫学资料

免疫指标	难治组(<i>n</i> = 15)	典型组(<i>n</i> = 38)	检验值	<i>P</i> 值
IgM(g/L)	531.27 ± 422.83	376.26 ± 175.22	1.903	0.063
IgG(g/L)	1347.67 ± 349.00	1243.58 ± 251.32	1.212	0.231
ANA <i>n</i> (%)	14 (93.3)	36 (94.7)	0.040	0.842
AMA <i>n</i> (%)	12 (80)	38 (100)	8.056	0.005
抗SP100抗体阳性 <i>n</i> (%)	3 (20)	6 (15.8)	0.135	0.713
抗GP210抗体阳性 <i>n</i> (%)	3 (20)	4 (10.5)	0.842	0.359

IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G; ANA: 抗核抗体; AMA: 抗线粒体抗体; 抗SP100抗体: 抗可溶性酸性磷酸化核蛋白; 抗GP210抗体: 抗核膜糖蛋白210.

表 4 两组原发性胆汁性胆管炎患者治疗前腹部超声资料*n*(%)

超声表现	难治组(<i>n</i> = 15)	典型组(<i>n</i> = 38)	χ^2 值	<i>P</i> 值
肝颗粒增粗	6 (40)	24 (63.2)	2.348	0.125
肝脏弥漫性病变	3 (20)	6 (15.8)	0.135	0.713
肝硬化	7 (46.7)	7 (18.4)	4.414	0.036
脾大	9 (60)	10 (26.3)	5.306	0.021
腹腔淋巴结肿大	4 (26.7)	18 (47.4)	1.898	0.168

展至肝功能衰竭的危险因素^[10], Nakamura等^[11]研究结果更进一步证实了此观点. 这些结果提示抗GP210抗体阳性的患者疾病更严重, 相对的预后也更差. 抗SP100抗体

阳性的患者一般疾病进展较快, 预后较差^[12]. 然而这些抗体在本研究中难治组和典型组的差异未得出统计学意义. 国内也缺乏抗GP210和抗SP100抗体对生化应答

表 5 两组原发性胆汁性胆管炎治疗前的组织病理表现n(%)

病理表现	难治组 (n = 15)	典型组 (n = 38)	χ^2 值	P值
汇管区周围炎淋巴-浆细胞浸润	8 (21.1)	3 (20.0)	0.007	0.932
胆管改变	3 (20)	8 (21.1)	0.007	0.932
肝纤维化	7 (46.7)	10 (26.3)	2.044	0.153
肝内胆汁淤积	10 (66.7)	2 (5.3)	23.151	0.000

表 6 原发性胆汁性胆管炎患者应答不良的多因素Logistic回归分析

指标 B	SE	Wals (χ^2)	Sig	Exp (B)
ALP 0.013	0.006	4.079	0.043	1.013
肝内胆汁淤积 4.967	1.633	9.247	0.002	143.594

ALP: 碱性磷酸酶.

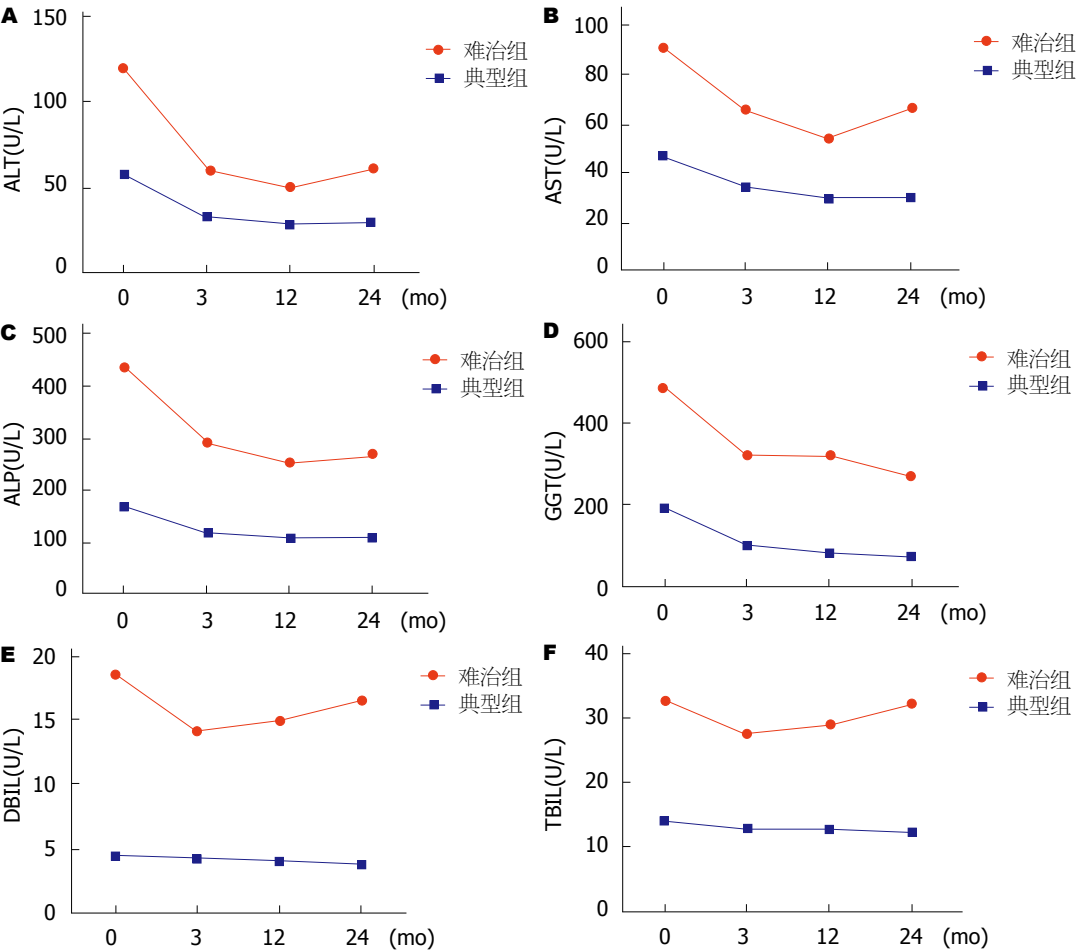


图 1 两组原发性胆汁性胆管炎患者生化指标变化. A: 谷丙转氨酶经熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗前后变化情况; B: 谷草转氨酶经UDCA治疗前后变化情况; C: 碱性磷酸酶经UDCA治疗前后变化情况; D: 谷氨酰转氨酶经UDCA治疗前后变化情况; E: 直接胆红素经UDCA治疗前后变化情况; F: 总胆红素经UDCA治疗前后变化情况.

的相关研究, 国外的文献报道也较少. 因此, 对于自身抗体对生化应答的意义仍需要进一步的研究.

本研究显示难治组肝硬化及脾大比例高于典型组,

肝硬化脾大表明患者疾病已经进行到了晚期阶段, 且患者发展到肝硬化, 更容易增加肝硬化相关并发症. 肝硬化的存在本身就与应答不良有关, 这与Loghmari等^[13]的

报道一致. 这些结果提示疾病进展到晚期时一般多发对UDCA的治疗出现应答不良.

总之, 肝功能指标如胆红素、ALP、AST、ALT和肝硬化、脾大在预测PBC对UDCA的治疗反应的过程中显得尤为重要. 因此, 对于PBC患者初诊时, 我们首先应该对其肝功能指标、血清免疫指标、影像学特征以及组织病理学检查全面分析, 对肝功能明显异常及合并有肝硬化、脾大、胆汁淤积的PBC患者应进行系统的评估, 早期优化治疗方案, 对于改善患者预后, 延缓疾病进程具有重要意义.

文章亮点

实验背景

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)患者对熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗反应不尽相同, 应答不良是难治性的重要原因, 对比分析患者治疗前临床特点、生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征等, 寻找难治性相关影响因素, 以帮助我们早期选择和调整适合患者的治疗方案.

实验动机

本研究通过难治组和典型组的对比分析, 探究影响UDCA治疗应答不良的危险因素, 为临床治疗提供参考及治疗依据.

实验目标

探究影响UDCA治疗效果的相关因素, 为难治型PBC患者早期转换治疗方案提供参考依据.

实验方法

回顾性分析难治型和典型PBC患者的临床特点, 比较两组间生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征的差异.

实验结果

治疗前难治组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)与直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)及抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMA)脾大、肝内胆汁淤积、肝硬化均明显高于典型组, 差异具有统计学意义. 且ALP和肝内胆汁淤积为影响UDCA疗效的独立危险因素.

实验结论

治疗前难治组ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、AMA、脾大、肝内胆汁淤积、肝硬化高于典型组. ALP和肝内胆汁淤积为影响UDCA疗效的独立危险因素, 上述指标对早期及时调整相关治疗方案, 提高患者预后具有重要意义.

展望前景

本研究旨在探究影响UDCA治疗应答不良的危险因素, 结果表明初治时高ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、AMA、脾大、肝内胆汁淤积、肝硬化患者更易对UDCA的治疗应答不良, 但本研究纳入的样本较少, 仍需要进一步扩大样本例数.

4 参考文献

- Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015; 386: 1565-1575 [PMID: 26364546 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3]
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 871-877 [PMID: 18752324 DOI: 10.1002/hep.22428]
- Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Huang GQ, Lin YQ, Zhou ZR, Braddock M, Chen YP, Zheng MH. Network meta-analysis of randomized controlled trials: efficacy and safety of UDCA-based therapies in primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e609 [PMID: 25789951 DOI: 10.1097/MD.0000000000000609]
- Zhang LN, Shi TY, Shi XH, Wang L, Yang YJ, Liu B, Gao LX, Shuai ZW, Kong F, Chen H, Han W, Han SM, Fei YY, Cui QC, Wang Q, Shen M, Xu D, Zheng WJ, Li YZ, Zhang W, Zhang X, Zhang FC. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology* 2013; 58: 264-272 [PMID: 23408380 DOI: 10.1002/hep.26322]
- Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, Komori A, Ito M, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Harada K, Arai K, Miyake Y, Abe M, Tani M, Saibara T, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2015; 45: 846-855 [PMID: 25220608 DOI: 10.1111/hepr.12423]
- Azemoto N, Abe M, Murata Y, Hiasa Y, Hamada M, Matsuura B, Onji M. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 630-634 [PMID: 19370305 DOI: 10.1007/s00535-009-0051-9]
- ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2044-2050 [PMID: 16848809 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00699.x]
- Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, Ponsioen CY, Floreani A, Corpechot

- C, Mayo MJ, Battezzati PM, Parés A, Nevens F, Burroughs AK, Kowdley KV, Trivedi PJ, Kumagi T, Cheung A, Lleo A, Imam MH, Boonstra K, Cazzagon N, Franceschet I, Poupon R, Caballeria L, Pieri G, Kanwar PS, Lindor KD, Hansen BE; Global PBC Study Group. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147: 1338-1349.e5; quiz e15 [PMID: 25160979 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.029]
- 9 Tang L, Zhong R, He X, Wang W, Liu J, Zhu Y, Li Y, Hou J. Evidence for the association between IgG-antimitochondrial antibody and biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment in primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 659-666 [PMID: 27529417 DOI: 10.1111/jgh.13534]
- 10 Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsushashi H, Ito M, Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, Shimoda S, Ishibashi H. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42: 386-392 [PMID: 15710222 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.016]
- 11 Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsushashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 118-127 [PMID: 17187436 DOI: 10.1002/hep.21472]
- 12 Mytilinaiou MG, Meyer W, Scheper T, Rigopoulou EI, Probst C, Koutsoumpas AL, Abeles D, Burroughs AK, Komorowski L, Vergani D, Bogdanos DP. Diagnostic and clinical utility of antibodies against the nuclear body promyelocytic leukaemia and Sp100 antigens in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1211-1216 [PMID: 22503841 DOI: 10.1016/j.cca.2012.03.020]
- 13 Loghmari MH, Jemmali D, Ben Mansour W, Guediche A, Bouhlel W, Safer L. Primary biliary cholangitis : therapeutic and evolving aspects about 46 cases. *Tunis Med* 2018; 96: 12-17 [PMID: 30324986]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

