

论著·临床研究

自身抗体及生化指标在原发性胆汁性肝硬化诊断中的应用*

张佳婕¹, 蔡强^{2#}, 邓红艳¹, 李引钰¹, 薛富海¹, 盛尚春^{1△}

(1. 成都大学附属医院检验科, 四川成都 610081; 2. 宜宾市第二人民医院儿科, 四川宜宾 644000)

摘要:**目的** 探讨自身抗体联合生化指标在原发性胆汁性肝硬化诊断中的价值。**方法** 选取 2017 年 1—12 月在成都大学附属医院已确诊的原发性胆汁性肝硬化患者 41 例(PBC 组), 病毒性肝炎患者 65 例(病毒性肝炎组), 体检健康者 50 例(健康对照组)作为研究对象。采用间接免疫荧光法检测抗核抗体(ANA)、抗线粒体抗体(AMA)、抗平滑肌抗体(ASMA)和抗肝肾微粒体抗体(LKM), 免疫印迹法检测抗线粒体抗体 M2(AMA-M2)、2-酮酸脱氢酶复合体(M2-3E, 又名 BPO)、肝肾微粒体抗体(LKM-1)、抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(SLA/LP)、抗肝细胞溶质抗原 1 型(LC-1)抗体。全自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil)和胆汁酸(TBA)等肝功生化指标并进行统计学分析。**结果** PBC 组 ANA 阳性率为 97.50%, 荧光核型分别为胞浆颗粒型 56.10%、核颗粒型 21.95%、着丝点型 7.32%、核膜型 7.32%和核点型 4.88%。PBC 组 ANA 及 AMA 阳性率高于病毒性肝炎组和健康对照组, 差异有统计学意义($\chi^2_{\text{ANA}}=83.12, 79.35, \chi^2_{\text{AMA}}=58.61, 54.58, P<0.05$)。PBC 组 AMA-M2、M2-3E 检出率分别与病毒性肝炎组、健康对照组比较差异有统计学意义($\chi^2_{\text{AMA-M2}}=71.93, 63.14, \chi^2_{\text{M2-3E}}=78.77, 69.36, P<0.05$)。PBC 组 GGT、ALP 水平显著高于病毒性肝炎组, 差异有统计学意义($U_{\text{GGT}}=492.50, U_{\text{ALP}}=300.50, P<0.05$)。**结论** PBC 患者可检测出 AMA、AMA-M2、M2-3E 等自身抗体, 尤其是 AMA-M2 与 M2-3E 联合检测并且生化肝功指标升高, 有助于疾病早期诊断。

关键词:原发性胆汁性肝硬化; 自身抗体; 生化指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.006 **中图法分类号:**R575.22

文章编号:1673-4130(2019)14-1686-06 **文献标识码:**A

Clinical application of auto-antibodies and biochemical indicators in the diagnosis of primary biliary cirrhosis*

ZHANG Jiajie¹, CAI Qiang^{2#}, DENG Hongyan¹, LI Yinyu¹, XUE Fuhai¹, SHENG Shangchun^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610081, China; 2. Department of Paediatrics, the No. 2 People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan 644000, China)

Abstract:**Objective** To investigate the value and clinical significance of auto-antibodies and biochemical indicators in primary biliary cirrhosis(PBC). **Methods** 41 patients with primary biliary cirrhosis diagnosed in the affiliated hospital of chengdu university from January to December 2017 (PBC group), 65 patients with viral hepatitis (viral hepatitis group) and 50 healthy people (healthy control group) were selected as research objects. Antinuclear antibody (ANA), anti-mitochondrial antibody (AMA), anti-smooth muscle antibody (ASMA) and anti-liver-kidney microsomal antibody (LKM) were detected by indirect immunofluorescence. Western Blot method was used to detect anti-mitochondrial antibody(AMA-M2), 2-keto acid dehydrogenase complex(M2-3E, also known as BPO), anti-liver-kidney microsomal antibody-1 (LKM-1), anti-soluble liver antigen/liver-pancreas(SLA/LP), anti-liver cytosol antibody type 1 (LC-1). Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBil), bile acid (TBA) and other biochemical indexes of liver function were determined by automatic biochemical analyzer and analyzed statistically. **Results** The positive rate of ANA in PBC group was 97.50%, the fluorescence patterns were cytoplasmic particle type 56.10%, nuclear particle type 21.95%, centromere

* 基金项目:国家自然科学基金委青年基金项目资助(81702101)。
作者简介:张佳婕,女,主管技师,主要从事免疫、微生物方向研究。 作者简介:蔡强,男,主任医师,主要从事儿科学研究。 △ 通信作者, E-mail:42194158@qq.com。 # 共同第一作者。
本文引用格式:张佳婕,蔡强,邓红艳,等. 自身抗体及生化指标在原发性胆汁性肝硬化诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (14):1686-1690.

type 7.32%, nuclear membrane type 7.32% and nuclear dot type 4.88%. The positive rate of ANA and AMA in PBC group were higher than that in viral hepatitis group, the difference was statistically significant ($\chi^2_{\text{ANA}} = 83.12, 79.35, \chi^2_{\text{AMA}} = 58.61, 54.58, P < 0.05$). The detection rates of AMA-M2 and M2-3E in PBC group were significantly different from those in viral hepatitis group and the healthy control group ($\chi^2_{\text{AMA-M2}} = 71.93, 63.14, \chi^2_{\text{M2-3E}} = 78.77, 69.36, P < 0.05$). The levels of GGT and ALP in PBC group were significantly higher than those in viral hepatitis group, and the difference was statistically significant ($U_{\text{GGT}} = 492.50, U_{\text{ALP}} = 300.50, P < 0.05$). **Conclusion** Auto-antibodies such as AMA, AMA-M2, and M2-3E were detectable in PBC patients, especially the increase of AMA-M2, M2-3E and the liver function indicators could play an important role in the early diagnosis of PBC.

Key words: primary biliary cirrhosis; autoantibody; biochemical indicators

原发性胆汁性肝硬化(PBC),又称为原发性胆汁性胆管炎,是慢性自身免疫性肝脏疾病的一种,其病因不明,主要特点是肝内胆管进行性破坏,从而导致胆汁淤积,并可进展为肝硬化或肝功能衰竭,甚至是肝细胞癌^[1]。PBC一般可分为临床前期、无症状期、症状期和失代偿肝硬化期4个阶段,该病可从无症状期迁延数年甚至数十年^[2]。大约20%的PBC患者早期表现为疲劳和瘙痒^[3],由于该病早期症状与病毒性肝炎相似,且二者都可能出现血清生化指标异常,故常容易漏诊或误诊。目前,该病尚无理想的治疗方法,疾病早期使用熊去氧胆酸(UDCA)可以改善血清生化指标延缓病情^[4],但是约三分之一的患者对UDCA表现为不耐受,而在失代偿期常规治疗手段已无力,只有肝脏移植才能挽救患者生命^[5],所以对该病的诊断和治疗越早越好。目前,已公认PBC患者血清中常常出现抗线粒体抗体(AMA),尤其以M2型抗体(AMA-M2)阳性为主要特征^[5]。因此,检测出PBC的特异性自身抗体和生化指标的变化对诊断和进一步治疗有重要作用。本研究旨在探讨自身抗体及生化指标在PBC诊断中的价值,为临床诊断提供实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据临床诊疗结果及实验室检测指标进行回顾性分析,选取2017年1—12月成都大学附属医院住院治疗的PBC患者41例作为PBC组,其中男6例(14.63%),女35例(85.37%),年龄38~88岁,平均(56.24±14.72)岁。另收集病毒性肝炎患者65例作为病毒性肝炎组,包括乙型肝炎35例,丙型肝炎18例,戊型肝炎6例,甲型肝炎6例,其中男29例(44.62%),女36例(55.38%),年龄26~88岁,平均(54.28±17.69)岁。同期在医院体检健康者50例作为健康对照组,其中男21例(42.00%),女29例(58.00%),年龄20~76岁,平均(50.92±16.02)岁。各组性别和年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 病例纳入诊断标准 PBC的临床诊断:参照2009年美国肝病研究协会(AASLD)对PBC的诊断建议^[6]。符合3个标准中的两项则可诊断PBC:(1)

反映胆汁淤积的生化指标如碱性磷酸酶(ALP)升高;(2)患者血清AMA或AMA-M2阳性;(3)患者血清AMA及AMA-M2阴性,但肝穿刺病理符合PBC。慢性乙型肝炎的诊断符合2015年慢性乙型肝炎防治指南^[7];丙型肝炎的诊断符合2015年丙型肝炎防治指南^[8];戊型肝炎和甲型肝炎的诊断分别符合戊型肝炎诊疗规范^[9]和甲型病毒性肝炎诊断标准^[10]。

1.3 仪器与试剂 OLYMPUS BX51 荧光显微镜、EUROBlotMaster 44 半自动免疫印迹仪、EUROLINEScan 扫描仪、OLYMPUS AU5400 全自动生化分析仪。间接免疫荧光法采用欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司生产的自身抗体谱 IgG 检测试剂盒。免疫印迹法检测试剂采用欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司生产的抗肝抗原谱抗体 IgG 试剂盒。生化指标采用中生北控生物科技有限公司生产的相应检测试剂盒。

1.4 方法

1.4.1 样本采集 符合上述标准的人群采用真空血清采血管按常规采血步骤采空腹血3 mL,1 h内以3 000 r/min离心10 min,血清完全分离后检测。

1.4.2 间接免疫荧光法 自身抗体谱 IgG 试剂生物载片上包被4种基质抗原:Hep-2 细胞(人)、猴肝、大鼠胃、大鼠肾,可检测抗核抗体(ANA)、AMA、抗平滑肌抗体(ASMA)和抗肝肾微粒体抗体(LKM)。按照试剂盒说明书操作,每批次均设置试剂盒自带的阴性对照和阳性对照,在荧光显微镜下观察特异性绿色荧光,血清稀释度 $\geq 1:100$ 判断为阳性。

1.4.3 免疫印迹法 抗肝抗原谱抗体 IgG 试剂盒可检测 AMA-M2、2-酮酸脱氢酶复合体(M2-3E,又名BPO)、肝肾微粒体抗体(LKM-1)、抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(SLA/LP)、抗肝细胞溶质抗原1型(LC-1)抗体。血清1:100稀释,用EUROBlotMaster 44 半自动免疫印迹仪按照试剂盒说明书操作,每批次均设置阴性对照和阳性对照,实验结果通过扫描仪扫描膜条,用EUROLINEScan 软件判断阴阳性。

1.4.4 酶比色法 OLYMPUS AU5400 全自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、ALP、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、总

胆红素(TBil)和胆汁酸(TBA)。所有实验步骤均按照说明书严格操作。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计学处理。计数资料以例数或百分比表示,阳性率比较采用 χ^2 检验;计量资料偏态分布,以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两个独立样本的比较采用 Mann-Whitney U 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

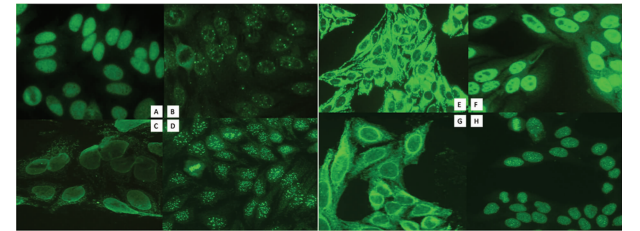
2.1 荧光核型检出率 PBC 组 ANA 阳性率为 97.50%,其中 10 例(24.39%)荧光强度为 1:100,23 例(56.10%)荧光强度为 1:320,7 例(17.07%)荧光强度为大于或等于 1:1 000。荧光核型以核颗粒型和胞浆颗粒型为主,检出的核型分别为胞浆颗粒型 56.10%(23/41)、核颗粒型 21.95%(9/41)、着丝点型 7.32%(3/41)、核膜型 7.32%(3/41)和核点型 4.88%(2/41)。见图 1。以上单一核型占 75.61%(31/41),混合核型占 21.95%(9/41),分别为核颗粒型与胞浆颗粒型混合(3/41)、核膜型与胞浆颗粒型混合(4/41)、核颗粒型与着丝点型混合(2/41)。病毒性肝炎组和健康对照组 ANA 为低滴度(1:100)核颗粒型。PBC 组 ANA 及 AMA 阳性率高于病毒性肝炎组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),病毒性肝炎组与健康对照组 ANA 与 AMA 比较,以及 ASMA 和 LKM 各组间两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组间免疫荧光法检测结果比较[n(%)]					
组别	n	ANA	AMA	ASMA	LKM
PBC 组	41	40(97.56)	30(73.17)	3(7.32)	1(2.44)
病毒性肝炎组	65	5(7.69)	2(3.08)	4(6.15)	0(0.00)
健康对照组	50	2(4.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2_1		83.12	58.61	0.06	1.60
P_1		<0.05	<0.05	0.81	0.21
χ^2_2		79.35	54.58	3.78	1.23
P_2		<0.05	<0.05	0.05	0.27
χ^2_3		0.67	1.57	3.19	—
P_3		0.41	0.21	0.07	—

注: $\chi^2_1(P_1)$ 值为 PBC 组与病毒性肝炎组比较; $\chi^2_2(P_2)$ 值为 PBC 组与健康对照组比较; $\chi^2_3(P_3)$ 值为病毒性肝炎组与健康对照组比较;—表示无数据

2.2 相关自身抗体检出率 PBC 组 AMA-M2、M2-

3E 检出率分别与病毒性肝炎组、健康对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);病毒性肝炎组与健康对照组 AMA-M2 与 M2-3E 比较,以及 LKM-1、SLA/LP、LC-1 各组间两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。PBC 组至少 1 种抗体为阳性的患者占 92.68%(38/41),1 例患者表现为 AMA-M2 和 SLA/LP 同时阳性。见表 2。



注:A 核颗粒型;B 核点型;C 核膜型;D 着丝点型;E 胞浆颗粒型;F 核颗粒+胞浆颗粒型;G 核膜+胞浆颗粒型;H 核颗粒+着丝点型

图 1 PBC 患者 ANA 荧光核型

表 2 各组自身抗体检测结果比较[n(%)]						
组别	n	AMA-M2	M2-3E	LKM-1	SLA/LP	LC-1
PBC 组	41	33(80.49)	35(85.37)	0(0.00)	1(2.44)	0(0.00)
病毒性肝炎组	65	1(1.54)	1(1.54)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
健康对照组	50	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2_1		71.93	78.77	—	1.60	—
P_1		<0.05	<0.05	—	0.21	—
χ^2_2		63.14	69.36	—	1.23	—
P_2		<0.05	<0.05	—	0.27	—
χ^2_3		0.78	0.78	—	—	—
P_3		0.38	0.38	—	—	—

注: $\chi^2_1(P_1)$ 值为 PBC 组与病毒性肝炎组比较; $\chi^2_2(P_2)$ 值为 PBC 组与健康对照组比较; $\chi^2_3(P_3)$ 值为病毒性肝炎组与健康对照组比较;—表示无数据

2.3 各组生化指标检测结果比较 PBC 组 GGT、ALP 水平显著高于病毒性肝炎组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间其余指标 ALT、AST、TBil、TBA 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。PBC 组、病毒性肝炎组与健康对照组 ALT、AST、GGT、ALP、TBil 和 TBA 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。PBC 组中,AMA-M2 阴性组和 AMA-M2 阳性组之间生化指标比较,M2-3E 阴性组和 M2-3E 阳性组之间生化指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 3 各组生化指标检测结果比较[M(P ₂₅ , P ₇₅)]							
组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	TBil(μmol/L)	TBA(μmol/L)
PBC 组	41	55.00(30.50,86.00)	51.00(42.50,79.50)	188.00(114.00,252.50)	268.00(226.00,322.00)	19.20(13.35,29.50)	10.00(5.65,22.50)
肝炎组	65	47.00(29.00,74.00)	42.00(33.00,79.50)	48.00(21.00,169.50)	125.00(98.50,169.00)	17.80(14.80,28.20)	7.90(4.40,18.55)
健康对照组	50	17.00(13.75,23.00)	21.00(18.00,24.00)	18.00(13.00,24.50)	81.00(68.75,98.00)	14.90(12.43,18.10)	3.25(1.98,4.23)
U ₁		1 231.00	1 058.00	492.50	300.50	1 316.50	1 106.50

续表 3 各组生化指标检测结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	TBil(μ mol/L)	TBA(μ mol/L)
P_1		0.51	0.08	<0.05	<0.05	0.92	0.14
U_2		174.00	36.50	0.00	47.50	654.50	190.00
P_2		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
U_3		312.00	193.00	554.50	558.00	999.00	503.00
P_3		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注： $U_1(P_1)$ 值为 PBC 组与病毒性肝炎组比较； $U_2(P_2)$ 值为 PBC 组与健康对照组比较； $U_3(P_3)$ 值为病毒性肝炎组与健康对照组比较

表 4 PBC 组中各亚组生化指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	TBil(μ mol/L)	TBA(μ mol/L)
AMA-M2 阴性组	8	95.50(27.75,270.00)	66.50(42.50,109.00)	275.00(135.75,348.50)	291.50(230.00,362.50)	21.55(15.50,39.68)	7.90(5.85,29.02)
AMA-M2 阳性组	33	53.5(29.75,82.75)	53.00(40.75,75.25)	180.00(111.75,224.75)	256.00(215.00,323.00)	19.10(12.23,30.80)	13.85(5.78,22.60)
U_1		102.00	104.50	82.50	108.50	108.50	106.50
P_1		0.40	0.43	0.13	0.51	0.52	0.48
M2-3E 阴性组	6	34.00(23.00,123.00)	44.50(38.50,86.00)	236.00(179.25,370.75)	313.00(253.25,386.25)	15.60(14.93,22.20)	6.90(4.85,10.40)
M2-3E 阳性组	35	56.00(32.00,87.00)	62.00(43.00,82.00)	181.00(111.00,225.00)	254.00(222.00,317.00)	20.30(12.50,33.30)	13.80(5.70,31.60)
U_2		76.00	80.00	63.50	71.00	84.00	62.00
P_2		0.30	0.36	0.13	0.22	0.46	0.12

3 讨 论

流行病学调查表明 PBC 主要发病的人群为中年女性,男女发病比例为 1 : 12^[5]。PBC 患者有两类自身抗体,ANA 类和 AMA 类,包括 AMA-M2 等亚型^[11]。虽然 ANA 是非特异性自身抗体,但有些荧光核型可高频率出现在某些疾病中,因此,ANA 的检测在许多自身免疫性疾病的诊断中起着重要的作用^[12]。本研究中 ANA 阳性率为 97.50%,阳性率高出报道 28.3%^[13]。有研究报道 PBC 中常见的 ANA 核型为着丝点型、核膜型和核点型,其中核膜型 ANA 是 PBC 的一个特异性血清学指标,它的出现有助于 PBC 的诊断^[14]。本研究中 ANA 核型依次是胞浆颗粒型、核颗粒型、着丝点型、核膜型和核点型,与上述报道不一致,与周晓冬等^[4]的报道基本相符。本研究中单一核型与混合核型比为 31 : 9,与王晗等^[15]报道的混合核型高于单一核型不符,混合型的出现可能与重叠综合征有关。上述结果分析原因,10 名(24.39%)患者中查见 1 : 100 低滴度荧光核型都是胞浆颗粒型和核颗粒型,可能与实验本底偏高或者与人员判读差异有关,导致荧光滴度偏高,出现 ANA 假阳性和荧光核型的差异,也可能与实验方法、试剂、地域、人种差异及患者治疗阶段药物的影响有关。此外,核膜型 ANA 靶抗原是 gp210,核点型 ANA 靶抗原是 sp100,并且二者主要出现在 AMA 阴性 PBC 患者体内^[11],本研究间接免疫荧光法检测 AMA 阳性率为 73.17%,仅有 26.83%患者 AMA 是阴性,故检测到的核膜型和核点型 ANA 数量相对较少。此外,其他自身免疫性疾病患者、伴有肿瘤、内分泌性疾病等其他基础疾病

患者甚至健康老年人体内也可查见低滴度 ANA,因此,高荧光强度 ANA 提示患者可能有自身免疫性疾病,可作为 PBC 的筛查指标。

AMA 可在多种自身免疫性疾病和感染性疾病中出现^[16],但其主要存在于 PBC 患者体内。AMA 有 9 个亚型,其中 4 个与 PBC 相关联:AMA-M2,AMA-M4,AMA-M8 和 AMA-M9,其中 95%的 PBC 患者中可发现 AMA-M2^[17]。AMA-M2 是诊断 PBC 的标志性抗体,甚至在缺乏临床症状,无胆汁淤积,或者是 ALP 水平正常的情况下,也可检出 AMA-M2,因此,有学者提出将 AMA-M2 直接作为 PBC 的诊断标准^[18]。BPO 是由天然 M2 抗体的靶抗原丙酮酸脱氢酶复合体 E2 亚基(PDC-E2)与酮戊二酸脱氢酶复合体 E2 亚基及丙酮酸脱氢酶复合体侧链 E2 亚基三者组成的融合蛋白^[11]。研究报道 AMA-M2 和 M2-3E 阳性率分别为 70.31%和 81.25%^[4],本研究中二者阳性率比以上报道高,但 M2-3E 阳性率(85.37%)比 AMA-M2 阳性率(80.49%)高与文献^[4]报道结果相符。因此 AMA-M2 与 M2-3E 联合检测可提高 PBC 的阳性率,尤其是 M2-3E 单独阳性患者要高度怀疑 PBC,最好结合肝组织活检有利于疾病诊断。若能采用同时包被有 AMA-M2、M2-3E、gp210 和 sp100 抗原的条带进行检测,更能降低漏诊率,提高检测灵敏度和特异度。本研究中 1 例患者除了检出 AMA-M2、M2-3E,还检出了 SLA/LP 抗体,SLA/LP 是诊断 AIH 的特异性标志物,说明该患者有重叠综合征。

PBC 主要病变是肝内胆管的进行性破坏从而导致胆汁淤积,因此,反映胆汁淤积的生化指标会出现

不同程度的升高。病毒性肝炎是由肝炎病毒引起的以肝脏炎症和坏死为主的传染病。本文中 PBC 组与病毒性肝炎组肝功指标均出现不同程度的升高,说明二者都出现了肝细胞损害,但 PBC 组 GGT 及 ALP 显著高于病毒性肝炎组,说明 PBC 患者肝内胆管损害和胆汁淤积更加严重。有研究指出,血清 ALP 升高不仅是肝内胆管淤积的指标,更可以反应 PBC 的严重程度。也有研究指出 ALP、TBil、TBA 血清浓度与 PBC 的发展甚至恶化有显著联系^[19-21]。抗着丝点抗体阳性患者可能出现更高的 ALP 水平,更易发展为肝硬化、门脉高压和肝衰竭^[22]。有报道指出 AMA 阳性患者与 AMA 阴性患者在临床表现、血清生化特征、组织病理特征、病程进展或对 UDCA 治疗的反应无明显区别,只是 AMA 阴性 PBC 患者的预后更差^[17]。本研究比较了 AMA-M2 阴/阳性组和 M2-3E 阴/阳性组之间的生化指标,发现 AMA-M2、M2-3E 与肝功能损害无相关性,与其他研究报道结果相符^[4]。

4 结 论

PBC 患者可检测出多种 ANA 荧光核型,AMA、AMA-M2、M2-3E 等自身抗体在 PBC 患者中有较高检出率,特别是 AMA-M2 与 M2-3E 联合检测可提高 PBC 阳性率,尤其是 M2-3E 单独阳性患者要高度怀疑 PBC。若上述任何一种抗体单独出现并且生化肝功指标升高,特别是 ALP、GGT 显著升高,都提示可能是 PBC 早期。此外,要高度重视极少数预后更差的患者,其 AMA-M2 和/或 M2-3E 抗体阴性但肝功指标异常升高,需要结合组织病理结果等进一步检查才能帮助临床及早对 PBC 患者作出诊断和鉴别诊断,降低误诊和漏诊,使患者得到合理及时的治疗,改善预后。

参考文献

- [1] JHAVERI M A, KOWDLEY K V. New developments in the treatment of primary biliary cholangitis - role of obeticholic acid[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017, 13(1):1053-1060.
- [2] 李沛然,陈霖,刘爱霞,等.原发性胆汁性肝硬化的实验室指标分析[J]. 肝脏, 2018, 23(3):221-223.
- [3] SUN Y, ZHANG W, EVANS J F, et al. Autotaxin, pruritus and primary biliary cholangitis (PBC)[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(8):795-800.
- [4] 周晓冬,刘会利,赵汉东,等.原发性胆汁性胆管炎患者血清自身抗体及生化指标的特征分析[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6):32-36.
- [5] CAREY E J, ALI A H, LINDOR K D. Primary biliary cirrhosis[J]. Lancet, 2015, 386(10003):1565-1575.
- [6] LINDOR K D, GERSHWIN M E, POUPON R, et al. Primary biliary cirrhosis[J]. Hepatol, 2009, 50(1):291-308.
- [7] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 19(5):1-19.
- [8] 中华医学会肝病学会. 丙型肝炎防治指南(2015 年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 19(3):19-35.
- [9] 中国医师协会感染科医师分会. 戊型肝炎病毒性肝炎诊疗规范[J/CD]. 中华临床感染病杂志, 2009, 2(5):289-292.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 甲型肝炎诊断标准: WS298-2008[S]. 北京:中华人民共和国卫生部, 2009.
- [11] 赵丹彤,闫惠平. 自身免疫性肝病抗原抗体研究及临床意义[J]. 传染病信息, 2018, 31(2):97-100.
- [12] YOO I Y, OH J W, CHA H S, et al. Performance of an automated fluorescence antinuclear antibody image analyzer[J]. Ann Lab Med, 2017, 37(3):240-247.
- [13] 秦雯,余俊. 原发性胆汁性肝硬化自身抗体检测结果分析及临床应用[J]. 检验医学与临床, 2015, 20(4):484-485.
- [14] MURATORI P, GRANITO A, PAPPAS G, et al. Auto-immune liver disease 2007[J]. Mol Aspects Med, 2008, 29(1/2):96-102.
- [15] 王晗,徐军,刘佳,等. AMA-M2 阳性的原发性胆汁性肝硬化患者免疫学特点分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, (3):51-53.
- [16] 胡朝军,李永哲. 重视自身免疫性肝病相关自身抗体的规范检测与合理应用[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(2):81-83.
- [17] JULIUSSON G, IMAM M, BJORNSSON E S, et al. Long-term outcomes in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(6):745-752.
- [18] POUPON R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update[J]. J Hepatol, 2010, 52(5):745-758.
- [19] LAMMERS W J, VAN BUUREN H R, HIRSCHFIELD G M, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study[J]. Gastroenterol, 2014, 147(6):1338-1349.
- [20] GILJACA V, STIMAC D, GLUUD C. Are levels of alkaline phosphatases and bilirubin surrogate markers of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis[J]. Gastroenterol, 2015, 148(4):860.
- [21] TANG Y M, WANG J P, BAO W M, et al. Urine and serum metabolomic profiling reveals that bile acids and carnitine may be potential biomarkers of primary biliary cirrhosis[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(2):377-385.
- [22] 梁艳,杨再兴,仲人前,等. 原发性胆汁性肝硬化预后与治疗监测[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(2):82-84.

(收稿日期:2018-12-26 修回日期:2019-03-27)