

# 抗线粒体抗体阳性和阴性 PBC 患者临床表现、血清学和免疫学指标及病理特征比较

李前进<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨抗线粒体抗体(AMA)阳性和阴性的原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者的临床表现、血清学和免疫学指标及病理特征。**方法:**选取 98 例 PBC 患者,采用间接免疫荧光法测定 AMA 和 AMA-M<sub>2</sub>,两者均为阳性者即为 AMA 阳性组,均阴性者为 AMA 阴性组。观察比较 2 组患者的临床表现、血清学和免疫学指标、病理特征。**结果:**98 例 PBC 患者中,AMA 阳性组有 81 例(82.7%),AMA 阴性组有 17 例(17.3%)。2 组患者的临床表现、血清学指标、病理特征和分期期间的差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。AMA 阳性组患者 IgM 水平明显高于 AMA 阴性组,AMA 阳性组患者 ANA、SMA 阳性率均明显低于 AMA 阴性组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**AMA 阳性与阴性 PBC 患者的临床表现、血清学指标、病理特征和分期相似,但 AMA 阳性 PBC 患者的血清 IgM 水平升高,ANA、SMA 阳性率降低。

**[关键词]** 抗线粒体抗体;原发性胆汁性肝硬化;临床表现;血清学;免疫学;病理特征

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2017.10.005

**[中图分类号]** R392 **[文献标志码]** A

## Comparison of clinical manifestations, serological and immunological parameters and pathological features of PBC patients with positive or negative anti-mitochondrial antibody

LI Qianjin

(Department of Laboratory, Zhejiang Greentown Hospital, Hangzhou, 310012, China)

**Abstract Objective:** To investigate the clinical manifestations, serological and immunological parameters and pathological features of primary biliary cirrhosis (PBC) patients with positive or negative anti-mitochondrial antibody. **Method:** A total of 98 patients with PBC were chosen, whose AMA and AMA-M<sub>2</sub> were detected by indirect immunofluorescence assay. Both of them were positive for AMA positive group and negative for AMA negative group. The clinical manifestations, serological and immunological parameters and pathological features of the two groups were observed and compared. **Result:** Of all the 98 PBC patients, 81 (82.7%) were AMA-positive and 17 (17.3%) were AMA-negative. There were no significant differences in the clinical manifestations, serological parameters, pathologic features and stages between the two groups ( $P>0.05$ ). IgM levels in patients with AMA-positive group were significantly higher than those in AMA-negative group. The positive rates of ANA and SMA

<sup>1</sup>浙江绿城心血管病医院检验科(杭州,310012)

前 DVT 者的术前 TEG 参数异常率增高,其 Angle 角增大、MA 延长、G 增强,而骨折组和其他各组的术后 DVT 的发生与术前 TEG 参数的关系还有待收集更多病例和数据进行分析。

国内许多同行报道过患者骨折后不同时间段的血凝状态,陈发球<sup>[3]</sup>等发现创伤骨折后发生 DVT 约 50% 于第 7~14 d,本研究未统一骨折组患者骨折后距离术前 TEG 检查的时间,也未明确缺血性坏死的分类是本研究的不足之处。另外由于本研究各分组例数总体偏少,而且为回顾性研究,后续将进一步扩大样本例数,进行更深一步的研究。

综上所述,我院创伤性骨折患者、骨性关节炎患者和缺血性骨坏死患者的术前 TEG 结果与健康人群相比具有显著性差异,他们的血液在手术前易处于高凝状态,前两者是围手术期 DVT 的高发人

群;建议临床医生对每个创伤性骨折患者、骨性关节炎患者和缺血性骨坏死患者进行术前 TEG 检测,对腰椎间盘突出和颈椎病患者根据个人身体状况选择性地术前 TEG 检测。

### 参考文献

- [1] 钱东阳,白波,严广斌,等.髌膝关节置换围手术期下肢深静脉血栓形成与 D-二聚体及抗凝药的关系[J].中华关节外科杂志:电子版,2014,8(6):35-38.
- [2] 高晓云,曹晓明,贾军会.血栓弹力图检测对内科重症患者合理输注血液成分中的指导作用[J].中国输血杂志,2012,2(4):155-157.
- [3] 陈发球.江门市中心城区 1092 例严重创伤患者流行病学分析[J].国际医药卫生导报,2012,18(7):114-117.

(收稿日期:2016-12-11)

in AMA-positive group were significantly lower than those in AMA-negative group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The clinical manifestations, serological indicators, pathological features and staging are similar between the AMA-positive group and AMA-negative group, but the IgM level is increased and the positive rate of ANA and SMA are decreased in AMA-positive patients with PBC.

**Key words** anti-mitochondrial antibody; primary biliary cirrhosis; clinical manifestation; serology; immunology; pathological features

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种慢性进展性胆汁淤积性肝病,病理特征主要表现为肝内小胆管非化脓性炎症和血清抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性<sup>[1]</sup>。其发病原因和作用机制尚未完全明确,可能与自身免疫及个体易感性、生活习惯、环境因素和感染等原因有关<sup>[2]</sup>。该病多发生于 50 岁左右的女性,临床表现隐匿,且无特效治疗药物,因此晚期预后较差<sup>[3]</sup>。临床工作中,及早进行准确的诊断对于改善预后具有重要意义。已有研究表明,血清 AMA 的阳性检出率可高达 90%以上,是诊断 PBC 的重要指标<sup>[4]</sup>。然而,仍有 10%的 PBC 患者血清 AMA 检出为阴性,因漏诊、误诊而延误诊疗。因此,本研究旨在探讨 AMA 阳性和阴性的 PBC 患者的临床表现、血清学和免疫学指标及病理特征,以期为提高 PBC 患者的临床诊断水平提供一定的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取我院 2006-01—2016-01 收治的 98 例 PBC 患者,所有患者均有完整的临床资料,均符合 2000 年美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)制定的诊治指南<sup>[5]</sup>,符合以下诊断标准中的任意 2 项即可诊断为 PBC:①血清 AMA 或 AMA-M<sub>2</sub> 阳性;②碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)大于 2 倍正常值上限或谷氨酰转氨酶(glutamyl transpeptidase, GGT)大于 5 倍正常值上限;③肝穿刺检查具备特征性小胆管损害的病理学改变。采用间接免疫荧光法测定 AMA 和 AMA-M<sub>2</sub>,两者均为阳性者即为 AMA 阳性组,均为阴性者为 AMA 阴性组。AMA 阳性组 81 例,其中男 15 例,女 66 例;年龄 43~62 岁,平均(53.2±3.8)岁;AMA 阴性组有 17 例,其中男 3 例,女 14 例;年龄 42~63 岁,平均(54.6±4.0)岁。2 组患者以上一般资料间的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 观察指标

观察比较 2 组患者的临床表现、血清学和免疫学指标、病理特征。其中临床表现包括症状和体征;血清学指标包括谷丙转氨酶(alanine amin-

otransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALP、GGT、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总胆红素(total bilirubin, TBIL);免疫学指标包括免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、采用间接免疫荧光法检测 AMA 和 AMA-M<sub>2</sub>、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, SMA),采用免疫印迹法检测抗可溶性磷酸化核蛋白(sp100)抗体、抗核孔膜糖蛋白(gp210)抗体;病理特征即于 B 超引导下肝穿刺检查。

### 1.3 统计学方法

采用统计学软件 SPSS18.0 对数据进行统计分析,正态分布的计量资料表示为  $\bar{x} \pm s$ , 2 组间均数比较采用  $t$  检验;非正态分布的计量资料表示为中位数(四分位数间距),2 组间比较采用非参数检验;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验进行分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 2 组 PBC 患者的临床表现比较

2 组 PBC 患者的典型症状均表现为乏力、黄疸、皮肤瘙痒等,体征均表现为脾肿大、肝肿大、腹水。2 组患者以上临床表现间的差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 2 组 PBC 患者的血清学和免疫学指标比较

2 组 PBC 患者均有不同程度的肝功能损伤,各项肝功能指标(包括 ALT、AST、ALP、GGT、DBIL、TBIL)间的差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 2。免疫学指标比较中,2 组间 IgG、IgA 水平比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );AMA 阳性组患者 IgM 水平明显高于 AMA 阴性组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );AMA 阳性组患者 ANA、SMA 阳性率均明显低于 AMA 阴性组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );2 组患者抗 sp100、gp210 抗体间的差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 3。

### 2.3 2 组 PBC 患者的病理特征比较

所有患者均行肝穿刺检查,以小叶间胆管炎症、肉芽肿病变为主要特点,2 组 PBC 患者的病理学特征与病理分期间的差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 4。

表 1 2 组 PBC 患者的临床表现比较

例(%)

组别	例数	乏力	黄疸	皮肤瘙痒	脾肿大	肝肿大	腹水
阳性组	81(82.7)	53(65.4)	24(29.6)	38(46.9)	51(63.0)	37(45.7)	23(28.4)
阴性组	17(17.3)	9(52.9)	4(23.5)	6(35.3)	7(41.2)	5(29.4)	3(17.6)
合计	98	62(63.3)	28(28.6)	44(44.9)	58(59.2)	42(42.9)	26(26.5)
$\chi^2$		0.943	0.256	0.766	2.761	1.518	0.833
P		0.331	0.612	0.381	0.097	0.218	0.361

表 2 2 组 PBC 患者的血清学指标比较

血清学指标	正常参考值	阳性组(n=81)	阴性组(n=17)	Z	P
ALT/(U · L <sup>-1</sup> )	0~40	78(49,130)	61(50,152)	-0.897	>0.05
AST/(U · L <sup>-1</sup> )	0~40	81(52,144)	84(47,173)	-0.835	>0.05
ALP/(U · L <sup>-1</sup> )	30~150	339(162,491)	247(150,399)	-1.368	>0.05
GGT/(U · L <sup>-1</sup> )	8~55	528(269,991)	378(201,869)	-1.406	>0.05
DBIL/( $\mu$ mol · L <sup>-1</sup> )	0~3.4	18.2(8.4,48.9)	27.3(8.1,52.9)	-1.145	>0.05
TBIL/( $\mu$ mol · L <sup>-1</sup> )	1.7~17.1	30.5(13.6,62.4)	39.8(15.2,60.8)	-1.138	>0.05

表 3 2 组 PBC 患者的免疫学指标比较

$\bar{x} \pm s$

血清学指标	正常参考值	AMA 阳性组(n=81)	AMA 阴性组(n=17)	t/ $\chi^2$	P
IgG/(g · L <sup>-1</sup> )	7~16	16.2±6.3	17.1±6.0	-0.540	>0.05
IgA/(g · L <sup>-1</sup> )	0.7~3.9	5.0±1.9	4.2±1.4	1.642	>0.05
IgM/(g · L <sup>-1</sup> )	0.6~2.8	7.3±2.7	3.9±1.2	5.072	<0.05
ANA/例(%)		20(24.7)	16(94.1)	29.142	<0.05
SMA/例(%)		2(2.5)	3(17.6)	6.685	<0.05
抗 sp100 抗体/例(%)		20(24.7)	6(35.3)	0.810	>0.05
抗 gp210 抗体/例(%)		24(29.6)	7(41.2)	0.866	>0.05

表 4 2 组 PBC 患者的病理特征和病理分期比较

例(%)

组别	例数	病理特征				病理分期			
		小叶间胆管炎症	肉芽肿病变	汇管区淋巴浆细胞浸润	界面性肝炎/碎屑样坏死	I 期	II 期	III 期	IV 期
阳性组	81	81(100)	28(34.6)	45(55.6)	24(29.6)	16(19.8)	25(30.9)	19(23.5)	21(25.9)
阴性组	17	16(94.1)	4(23.5)	10(58.8)	4(23.5)	2(11.8)	5(29.4)	4(23.5)	6(35.3)
$\chi^2$		0.751	0.779	0.061	0.256	0.598	0.014	0.000	0.618
P		0.386	0.378	0.805	0.613	0.439	0.906	0.995	0.432

### 3 讨论

#### 3.1 PBC 的临床特征

PBC 是一种慢性肝内胆汁淤积性疾病,与硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎等疾病共同归为自身免疫性肝病<sup>[6]</sup>。该病的发生多集中于北欧地区,长期以来,在我国被认为是少见病或罕见病,临床报道较少。但随着诊疗水平的不断发展进步,越来越多的 PBC 患者得以诊断和治疗。PBC 起病隐匿,发病早期无明显临床症状,随后出现疲劳、乏力、皮肤瘙痒等症状,病程后期表现为黄疸、肝脾肿大、腹水等<sup>[7]</sup>。临床上分为 4 期,肝功能正常的无症状期、肝功能异常期、症状期和失代偿期,前 3 期又可合称为稳定期,此时症状隐匿,有些患者可持

续 20 年,此时用药治疗效果较好;失代偿期又可称为加速期,此期病情进展迅速,药物治疗效果较差<sup>[8]</sup>。因此,及早对 PBC 患者进行准确诊断对于疾病的预后至关重要。

#### 3.2 AMA 阳性与阴性 PBC 患者各项指标的差异

已有诸多研究表明,血清 AMA 诊断 PBC 的特异性和敏感性均超过 90%~95%,然而,仍有 5%~10% 的 PBC 患者检测为 AMA 阴性<sup>[9]</sup>,即易出现漏诊或误诊。国内外多项研究发现,AMA 阴性患者的临床表现、生化指标、病理检查结果与 AMA 阳性患者相似<sup>[10-12]</sup>,本研究结果与之相符,显示 AMA 阳性组和 AMA 阴性组患者的临床表现、血清学指标、病理特征和分期间的差异均无统计学意

义。但 AMA 阴性患者常伴有 ANA 和(或)SMA 阳性,伴有胆管损伤,因此也被称为“自身免疫性胆管炎(autoimmune cholangitis, AIC)”<sup>[13]</sup>。目前,关于 AIC 是否是 PBC 的亚型或是独立的疾病尚存在争议,有待进一步的研究探讨。

本研究选取 98 例 PBC 患者,其中 AMA 阳性组有 81 例(82.7%),AMA 阴性组有 17 例(17.3%),与罗莉丽等<sup>[14]</sup>的研究结果基本一致。本研究结果显示,AMA 阳性组患者 IgM 水平明显高于 AMA 阴性组,可能原因是 PBC 患者中 IgM 无法正常转化为 IgG,往往堆积于血清中,导致其水平升高,可作为增加诊断准确性的指标之一<sup>[15]</sup>。另外,AMA 阳性组患者 ANA、SMA 阳性率均明显低于 AMA 阴性组,差异均有统计学意义,提示 ANA、SMA 阳性率对于 AMA 阴性患者具有重要的辅助诊断意义。抗 sp100 抗体是一种点状分布于细胞核的核蛋白,对 PBC 的诊断特异性高达 97%,尤其针对于 AMA 阴性患者。抗 gp210 抗体是一种抗核包膜蛋白抗体,对 PBC 的诊断也具有极高的特异性,可达 99%,也存在于 40%左右的 AMA 阴性患者中。本研究结果中,虽然 AMA 阴性 PBC 患者的抗 sp100、gp210 抗体阳性率较低,分别为 35.3%、41.2%,但其在其他自身免疫性疾病中的阳性率不到 3%,相比而言,抗 sp100、gp210 抗体可作为诊断 PBC 的重要免疫学指标。

本研究结果还显示,2 组 PBC 患者的病理表现均以小叶间胆管炎症、肉芽肿病变为主要特点,2 组患者的病理学特征与病理分期期间的差异均无统计学意义。肝穿刺病理活检对 PBC 的诊断具有重要意义,尤其是对 AMA 或 AMA-M<sub>2</sub> 阴性患者,稳定期的特征性病理表现是确诊本病的重要指征,失代偿期时该病理表现消失,便难以做出病因诊断。

综上所述,AMA 阳性与阴性 PBC 患者的临床表现、血清学指标、病理特征和分期相似,但与 AMA 阴性 PBC 患者相比,AMA 阳性者的血清 IgM 水平升高,ANA、SMA 阳性率降低。

#### 参考文献

- [1] Bowlus C L, Gershwin M E. The diagnosis of primary biliary cirrhosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13: 441-444.
- [2] 何海龙,陈杨荣,斯厚刚,等.肝硬化患者腹腔镜与开腹胆囊切除术后免疫炎症功能变化的对比研究[J]. *全科医学临床与教育*, 2014, 12(1): 33-35.
- [3] 李勇,王金湖,张悦梅,等.抗线粒体抗体在原发性胆汁性肝硬化筛查中的应用[J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(1): 73-75.
- [4] Saverino D, Pesce G, Antola P, et al. High Levels of Soluble Ctlα-4 Are Present in Anti-Mitochondrial Antibody Positive, but Not in Antibody Negative Patients with Primary Biliary Cirrhosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e112509.
- [5] Teathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the study of liver disease practice guidelines [J]. *Hepatology*, 2000, 31: 1005-1013.
- [6] 郑俐婷.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[J]. *中国急救医学*, 2015, 35(z2): 131-132.
- [7] Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144: 560-569. e7.
- [8] 何刚,李宏波.肝炎后肝硬化血象及骨髓象的临床分析[J]. *全科医学临床与教育*, 2014, 12(2): 188-189.
- [9] Juliusson G, Imam M, Björnsson ES, et al. Long-term outcomes in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51: 745-752.
- [10] 罗莉丽,周璐,张洁,等.血清自身抗体在诊断抗线粒体抗体阴性的原发性胆汁性肝硬化中的价值[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(2): 86-89.
- [11] Deng C, Hu C, Wang L, et al. Serological comparative proteomics analysis of mitochondrial autoantibody-negative and-positive primary biliary cirrhosis [J]. *Electrophoresis*, 2015, 36: 1588-1595.
- [12] 何丽芬,赖伊杰,赖力英,等.原发性胆汁性肝硬化的临床特点[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(12): 1333-1339.
- [13] Tanaka H, Zhang W, Yang G X, et al. Successful immunotherapy of autoimmune cholangitis by adoptive transfer of forkhead box protein 3+ regulatory T cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178: 253-261.
- [14] 罗莉丽,周璐,王邦茂.抗线粒体抗体阴性原发性胆汁性肝硬化患者的临床,生化和病理学特点[J]. *山东医药*, 2014, 54(7): 5-8.
- [15] Invernizzi P, Gershwin ME. New therapeutics in primary biliary cirrhosis: will there ever be light? [J]. *Liver Int*, 2014, 34: 167-170.

(收稿日期:2016-12-29)