

• 自身免疫性肝胆疾病 •

DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2018.10.05

原发性胆汁性胆管炎自身抗体定性和定量分析的比较及其临床意义*

曹季军¹, 李勇¹, 王金湖¹, 张悦梅¹, 徐国新², 许国华³, 龚燕萍³, 邓正泊³, 仲人前⁴, 蒋廷旺³(1. 太仓市第一人民医院检验科, 江苏太仓 215400; 2. 张家港第一人民医院检验科, 江苏张家港 215600; 3. 常熟市医学检验所, 江苏常熟 215500; 4. 上海长征医院实验诊断科, 上海 200003)

摘要:目的 以定性和定量方法检测原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者自身抗体,比较方法学间的差异及其临床意义。方法 选择 2016 年 8 月—2018 年 7 月在常熟市第二人民医院、太仓市第一人民医院和张家港市第一人民医院就诊的 PBC 患者 74 例。分别以多重微珠流式免疫荧光法、免疫印迹法和间接免疫荧光法检测抗线粒体抗体和抗核抗体,分析各自身抗体在 PBC 中的分布、不同方法学间的符合度及其与肝功能各指标间的关系。结果 所有 PBC 患者均为抗线粒体抗体 M2 阳性,抗核抗体中 anti-gp210 和 anti-SP100 阳性率分别为 22.9%、20.3%;微珠流式免疫荧光法和免疫印迹法检测结果中除抗 RNP、Scl-70 和 Centromere B(Cent B) 抗体之外其他自身抗体的符合率均超过 90%,其中 AMA-M2 和抗 Sm 抗体的两种方法检测结果符合率为 100%;AMA-M2 定量结果与肝功能各指标间相关性无统计学意义($P>0.05$);anti-gp210 阳性组患者 AMA-M2 浓度、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(T-Bil)较阴性组显著升高($P<0.05$);anti-SP100 阳性组患者 SSA 60、SSB、RNP、RibP、dsDNA、Histone、PCNA 和 Cent B 抗体表达水平较阴性组显著升高($P<0.05$)。结论 PBC 患者自身抗体定量和定性检测结果间具有良好的相关性,AMA-M2 定量检测结果与 anti-gp210 的关系提示其可能与患者病情严重程度和临床预后有关。

关键词: 原发性胆汁性胆管炎; 抗线粒体抗体; gp210; SP100; 定量分析

中图分类号: R446.6

文献标志码: A

Comparison and clinical significance of qualitative and quantitative analysis of autoantibodies in primary biliary cholangitis
CAO Jijun¹, LI Yong¹, WANG Jinhui¹, ZHANG Yuemei¹, XU Guoxin², XU Guohua³, GONG Yanping³, DENG Zhengbo³, ZHONG Renqian⁴, JIANG Tingwang³(1. Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Taicang City, Taicang 215400, Jiangsu; 2. Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Zhangjiagang City, Zhangjiagang 215600, Jiangsu; 3. Institution of Laboratory Medicine of Changshu City, Changshu 215500, Jiangsu; 4. Department of Laboratory Diagnostics, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

Abstract: Objective To investigate the difference and clinical significance of qualitative and quantitative analysis of autoantibodies in primary biliary cholangitis (PBC). **Methods** A total of 74 patients with PBC from Changshu Second People's Hospital, Taicang First People's Hospital and Zhangjiagang First People's Hospital during August 2016 and July 2018 were recruited. Their anti-mitochondrial and antinuclear antibodies were detected by the multiplexed bead-based flow immunofluorescence assay, immunoblotting assay and indirect immunofluorescence assay, respectively. The distribution of different antibodies in PBC, coincidence of different assays and correlations of antibodies with liver function markers were analyzed. **Results** The anti-mitochondrial antibody M2 type (AMA-M2) was found in all PBC patients, and the positive rates of anti-gp210 antibody and anti-SP100 antibody were 22.9% and 20.3%, respectively. The coincidence rates of immunoblotting and the multiplexed bead-based flow immunofluorescence assay results were more than 90% except anti-RNP, anti-Scl-70 and anti-Centromere B (Cent B) antibodies, and those of AMA-M2 and anti-Sm antibodies were 100%. There was no any correlation between AMA-M2 and liver function markers ($P>0.05$). The levels of serum AMA-M2, alkaline phosphatase (ALP) and total bilirubin (T-Bil) in PBC patients with positive anti-gp210 antibody were significantly higher than those with negative anti-gp210 antibody ($P<0.05$). The levels of anti-SSA 60, anti-SSB, anti-RNP, anti-RibP, anti-dsDNA, anti-Histone, anti-PCNA and anti-Cent B antibodies in PBC patients with positive anti-SP100 antibody were significantly higher than those with negative anti-SP100 antibody ($P<0.05$). **Conclusion** There are good correlations between qualitative and quantitative results of autoantibodies in PBC patients, and the correlation between AMA-M2 and anti-gp210 antibody indicates that serum AMA-M2 may be related to the severity and prognosis of PBC.

* 基金项目: 江苏省青年医学人才培养项目(QNRC2016214); 苏州市重大疾病、传染病预防和控制关键技术项目(GWZX201604); 苏州
市科教兴卫青年项目(kjxw201406); 常熟市卫计委科技计划项目(csws201609)。

作者简介: 曹季军, 1981 年生, 男, 主管技师, 硕士, 主要从事临床免疫学检验。

通信作者: 蒋廷旺, 副研究员, E-mail: jtwgyp@163.com。

Key words: primary biliary cholangitis; antimitochondrial antibody; gp210; SP100; quantitative analysis

原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC) 是一种慢性、进行性、胆汁淤积性自身免疫性肝病^[1]。PBC 患者可产生多种自身抗体,其中抗线粒体抗体 (antimitochondrial antibody, AMA) -M2 在 PBC 的诊断中具有高灵敏度和高特异性的特点。而抗核抗体 (antinuclear antibodies, ANA) 在约半数以上的 PBC 患者中有所表达,对 PBC 的实验室诊断发挥越来越重要的作用。其中,具有代表性的是抗核孔复合物糖蛋白 210 (gp210) 抗体 (anti-gp210) 和抗核点型靶抗原蛋白 (SP100) 抗体 (anti-SP100), 尽管两者的阳性率并不高,但是研究发现其可能与 PBC 的病程和病情严重程度存在一定关系^[2-3]。

免疫印迹法和间接免疫荧光法是实验室常用的自身抗体定性检测方法。然而,越来越多的研究表明自身抗体的定量检测在自身免疫病的病情、预后判断和疗效评估中具有更广泛的用途^[4]。但是定量检测结果在 PBC 中具有怎样的应用价值,与定性检测结果间相符程度如何,以及是否与病情存在一定联系,所有这些目前尚不明确。本研究将 PBC 患者自身抗体的定性定量检测结果进行比较,并对其临床价值进行初步探讨,希望为研究自身抗体在 PBC 中的新用途提供借鉴。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2016 年 8 月—2018 年 7 月在常熟市第二人民医院、太仓市第一人民医院和张家港第一人民医院确诊为 PBC 的初诊患者 74 例,其中常熟市第二人民医院 56 例,太仓市第一人民医院 8 例,张家港第一人民医院 10 例。满足以下条件的任意两条即诊断为 PBC^[5]: (1) 与胆汁淤积相关的生化指标有明显升高,尤其是碱性磷酸酶 (ALP) 升高超过正常水平 1.5 倍; (2) AMA 阳性; (3) 肝脏病理活检发现肝内小胆管损伤。排除以下患者: 病毒性肝炎、药物诱导性肝炎、酒精性肝病、怀孕引起的肝内胆汁淤积、自身免疫性肝炎等。

1.2 主要仪器和试剂 荧光显微镜 (日本奥林巴斯公司); 多重微珠流式荧光抗核抗体谱检测试剂盒 (美国宙斯科技公司), 间接免疫荧光法抗核抗体 IgG 检测试剂盒、印迹法抗核抗体谱 (IgG) 检测试剂盒 (德国欧蒙公司)。常熟市医学检验所生化分析系统为: 全自动生化免疫分析仪 (德国西门子公司), 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) 试剂盒及复合校准品 (日本世诺临床诊断产品株式会社), ALP 试剂盒及复合校准品 (中国九强生物技术有限公司), 总胆红素 (T-Bil) 及复合校准品 (中国伊谱诺康生物技术有限公司), 真空采血管 (广州阳普公司); 太仓市第一人民医院为: 全自动生化免疫分析仪 (德国西门子公司), ALT、AST、ALP 试剂盒及复合校准品 (德国德赛公司), GGT 试剂盒及复合校准品 (中国蓝怡公司), T-Bil 试剂盒及复合校准品 (日本和光纯药株式会社), 真空采血管 (浙江拱东公司); 张家港市第一人民医院为: 全自动生化免疫分析仪 (美国贝克曼公司), ALT、AST、GGT、T-Bil 试剂盒及复合校准品 (美国贝克曼公司), 真空采血管 (浙江拱东公司)。

1.3 标本采集 采集患者清晨空腹血于无抗凝剂采血管, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清后 4 h 内进行肝功能分析, 24 h 内进行自身抗体分析。其中自身抗体检测的血清标本通过干冰保存并运输至常熟市医学检验所进行统一检测。

1.4 自身抗体检测

1.4.1 多重微珠流式免疫荧光发光法 半定量检测人血清 SSA 52 (Ro-52)、SSA 60、SSB、Sm、RNP、Scl-70、Jo-1、Centromere B (Cent B)、PM-Scl、Nucleosome (N-some)、Ribosomal P (RibP)、PCNA、Histone 和 M2 的 IgG 抗体, 定量分析人血清双链 DNA (dsDNA) 的 IgG 抗体, 共 15 个检测指标。操作按照试剂盒 AtheNA Multi-Lyte ANA Test System 说明书进行, 简述如下: 取出试剂盒平衡至室温 (20 ~ 25 °C), 微珠悬浮液和各配套试剂使用前按照要求彻底混匀; 设置 1 个阴性对照孔和 4 个阳性对照孔; 按照 1:21 比例稀释阴性对照、阳性对照和患者标本; 在过滤板的每孔加入 50 μ L 复合微珠悬浮液; 向过滤板每孔中加入 10 μ L 稀释后的样本和对照品; 室温放置 30 min 后, 用真空抽滤泵移除孔内溶液, 加入洗液洗涤 3 次; 轻轻吸干过滤板底部水份并在空气中干燥 3 ~ 5 min; 过滤板每孔中加入 150 μ L 结合剂, 室温放置 30 min 后, 选择 AtheNA Multi-Lyte 模块进行结果的读取和分析。抗 dsDNA 抗体以 IU/mL 表示, 其他指标以 AU/mL 表示。结果判读标准: <120 为阴性结果; \geq 120 为阳性结果。

1.4.2 免疫印迹法定性分析 定性分析指标项目与定量一致。操作按照印迹法抗核抗体谱检测试剂盒说明书进行。

1.4.3 间接免疫荧光法 操作按照间接免疫荧光

法抗核抗体 IgG 检测试剂盒说明书进行,以荧光显微镜观察结果。

1.5 肝功能指标检测 肝功能指标由各家医院单独检测后汇总分析结果,3 家单位肝功能各指标检测原理相同,且均参加国家卫生健康委员会、江苏省和苏州市临床检验中心室间质评,成绩均合格,结果之间具有可比性。按试剂盒说明书进行操作,用全自动生化分析仪检测肝功能指标,速率法测定 ALT、AST 和 GGT,PPP 底物-AMP 缓冲液法检测 ALP 和 T-Bil。

1.6 统计学分析 用 SPSS 19.0 软件进行。所有资料以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验分析组间差异, Spearman 法分析指标间相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者信息 PBC 患者的基本信息见表 1。所有 PBC 患者均为 AMA-M2 阳性。ANA 中 anti-gp210 阳性 17 例,阳性率 22.9%; anti-SP100 阳性 15 例,阳性率 20.3%。ANA 的荧光核型中核膜型、着丝点型、核点型和颗粒型分别为 10 例、10 例、1 例和 2 例。

表 1 PBC 患者基本信息

临床指标	结果
性别(男/女)	18/56
年龄(岁)	56.0(52.0, 67.0)
肝功能指标	
ALT(U/L)	46.0(26.3, 118.1)
AST(U/L)	50.0(29.8, 99.0)
ALP(U/L)	173.0(128.3, 372.5)
GGT(U/L)	116.0(54.9, 358.5)
T-Bil(mol/L)	17.9(13.4, 27.4)
抗线粒体抗体 M2(%)	100
抗核抗体荧光型[n(%)]	
核膜型	10(13.5)
着丝点型	10(13.5)
核点型	1(1.35)
颗粒型	2(2.70)
anti-gp210[n(%)]	17(22.9)
anti-SP100[n(%)]	15(20.3)

2.2 定量检测方法和印迹法自身抗体检测结果符合度比较 将流式免疫荧光定量检测结果和免疫印迹定性检测结果进行比较发现,除抗 RNP、Scl-70 和 Centromere B 抗体外其他自身抗体的符合率均超过 90%,其中抗 M2 和 Sm 抗体的 2 种方法检测结果符合率达到 100%。见表 2。

2.3 PBC 患者 AMA-M2 定量分析结果与肝功能指标相关性分析 PBC 患者 AMA-M2 定量检测结果为 397.0(347.8, 455.3) AU/mL。Spearman 相关分

析结果发现:AMA-M2 定量结果与肝功能各指标间相关性无统计学意义($P > 0.05$)。ALT、AST 和胆汁淤积指标 ALP、GGT 和 T-Bil 间均存在正相关,相关性有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 2 微珠流式荧光法和免疫印迹法检测结果符合度

抗原	微珠流式荧光法(A)检测结果和免疫印迹法(B)检测结果				符合率(%)
	A 阴性/ B 阴性		A 阳性/ B 阳性		
	A 阴性/ B 阴性	A 阳性/ B 阳性	A 阴性/ B 阳性	A 阳性/ B 阳性	
M2	0	74	0	0	100
SSA 52	52	15	5	2	90.5
SSA 60	68	3	2	1	95.9
SSB	71	0	3	0	95.9
Sm	74	0	0	0	100
RNP	63	0	9	2	85.1
Scl-70	65	0	8	1	87.8
Jo-1	67	0	5	2	90.5
RibP	70	1	3	0	95.9
dsDNA	63	6	3	2	93.2
N-some	70	0	4	0	94.6
Histone	72	0	2	0	97.3
PCNA	70	2	2	0	97.3
Cent B	55	11	4	4	89.2
PM-Scl	70	0	4	0	94.6

表 3 AMA-M2 定量分析结果与肝功能指标相关系数

	AMA-M2	ALT	AST	ALP	GGT	T-Bil
AMA-M2	—	0.047	0.092	-0.021	-0.117	0.094
ALT	—	—	0.898*	0.591*	0.674*	0.483*
AST	—	—	—	0.693*	0.717*	0.604*
ALP	—	—	—	—	0.793*	0.431*
GGT	—	—	—	—	—	0.375*

注: * $P < 0.01$ 。

2.4 PBC 患者自身抗体 anti-gp210、anti-SP100 与肝功能指标的关系 将患者分为 anti-gp210、anti-SP100 阳性和阴性组,统计肝功能指标 ALT、AST、ALP、GGT 和 T-Bil 的组间差异,结果见表 4。anti-gp210 阳性组患者 ALP 和 T-Bil 较阴性组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ALT、AST 和 GGT 差异无统计学意义($P > 0.05$)。anti-SP100 阳性和阴性组肝功能各指标间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 PBC 患者自身抗体定量分析结果与 anti-gp210、anti-SP100 的相互关系 将 anti-gp210、anti-SP100 阳性和阴性组自身抗体定量分析结果进行比较分析发现:anti-gp210 阳性 PBC 患者 AMA-M2 的血清含量较 anti-gp210 阴性组显著升高,差异有统计学意义($P = 0.005$)。其他自身抗体两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。anti-SP100 阳性组患者抗 SSA60、SSB、RNP、RibP、dsDNA、Histone、PCNA 和 Cent B 抗体表达水平较阴性组显著升高,差异有统

计学意义($P < 0.05$) ,而 AMA-M2 等其他自身抗体间 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 anti-gp210、anti-SP100 阴性与阳性患者肝功能指标间的差异

肝功能 指标	anti-gp210			anti-SP100		
	阳性	阴性	Z(P 值)	阳性	阴性	Z(P 值)
ALT	62.0(29.2 , 135.5)	46.0(24.0 , 113.2)	0.803(0.422)	55.0(20.0 , 136.0)	44.0(27.0 , 116.8)	0.269(0.788)
AST	63.0(43.7 , 114.0)	49.0(26.5 , 96.0)	1.549(0.121)	74.0(34.0 , 119.0)	49.0(27.0 , 88.0)	0.921(0.357)
ALP	218.0(150.0 , 491.0)	167.0(119.0 , 316.5)	2.435(0.015)	194.0(152.0 , 523.0)	169.0(126.0 , 356.0)	1.008(0.313)
GGT	161.0(58.8 , 418.0)	109.0(48.8 , 317.0)	0.816(0.414)	207.0(43.0 , 368.0)	109.0(56.0 , 358.0)	0.612(0.541)
T-Bil	26.9(18.9 , 36.5)	15.9(13.0 , 23.2)	2.667(0.008)	16.0(11.7 , 35.4)	18.5(13.9 , 25.4)	0.067(0.946)

表 5 自身抗体定量分析结果与 anti-gp210 和 anti-SP100 的关系

抗原	anti-gp210			anti-SP100		
	阳性	阴性	Z(P 值)	阳性	阴性	Z(P 值)
M2	443.0(404.0 , 473.0)	372.0(341.5 , 435.5)	2.808(0.005)	362.0(338.0 , 425.0)	405.0(355.0 , 461.0)	1.607(0.108)
SSA 52	69.0(17.0 , 144.5)	16.0(9.8 , 105.3)	1.736(0.082)	20.0(13.0 , 108.0)	17.0(8.0 , 106.0)	1.016(0.310)
SSA 60	7.0(4.5 , 18.0)	7.0(6.0 , 9.0)	0.253(0.800)	8.0(7.0 , 33.0)	7.0(6.0 , 9.0)	2.179(0.029)
SSB	6.0(5.0 , 10.0)	7.0(5.0 , 10.5)	0.013(0.990)	11.0(8.0 , 13.0)	6.0(5.0 , 8.0)	3.890(0.000)
Sm	7.0(4.0 , 15.5)	7.0(4.0 , 13.3)	0.342(0.732)	7.0(5.0 , 14.0)	7.0(4.0 , 14.0)	1.061(0.289)
RNP	11.0(10.0 , 16.5)	13.0(9.0 , 19.0)	0.296(0.767)	16.0(13.0 , 26.0)	12.0(9.0 , 16.0)	2.271(0.023)
Scl-70	11.0(8.5 , 15.0)	11.0(8.0 , 18.3)	0.347(0.709)	12.0(9.0 , 30.0)	11.0(8.0 , 17.0)	0.997(0.319)
Jo-1	11.0(8.0 , 17.0)	13.0(8.8 , 19.0)	0.766(0.444)	16.0(9.0 , 19.0)	11.0(8.0 , 19.0)	1.374(0.169)
RibP	12.0(8.0 , 13.5)	12.0(9.0 , 17.5)	0.753(0.451)	16.0(12.0 , 19.0)	10.0(8.0 , 15.0)	2.588(0.010)
dsDNA	32.0(20.5 , 41.5)	33.5(21.0 , 59.3)	0.476(0.634)	36.0(33.0 , 59.0)	28.0(19.0 , 56.0)	2.071(0.038)
N-some	9.0(6.5 , 13.0)	9.5(6.0 , 14.0)	0.039(0.969)	16.0(12.0 , 18.0)	8.0(6.0 , 11.0)	4.324(0.000)
Histone	10.0(7.0 , 12.5)	9.0(6.0 , 13.0)	0.536(0.592)	13.0(10.0 , 18.0)	8.0(6.0 , 11.0)	3.444(0.001)
PCNA	22.0(17.5 , 28.5)	21.0(14.0 , 29.5)	0.444(0.657)	26.0(21.0 , 39.0)	21.0(13.0 , 26.0)	2.524(0.010)
Gent B	15.0(11.0 , 25.5)	18.5(10.0 , 41.0)	0.746(0.456)	25.0(18.0 , 185.0)	15.0(10.0 , 32.0)	2.241(0.025)
PM-Scl	7.0(4.0 , 13.0)	6.0(5.0 , 9.3)	0.032(0.974)	7.0(6.0 , 9.0)	6.0(4.0 , 10.0)	0.428(0.669)

3 讨论

近年来 ,基于微珠流式免疫荧光法的自身抗体检测技术逐渐得以应用 ,该技术可以同时检测 AMA-M2 和抗 dsDNA 抗体等多种自身抗体 ,通过调整微珠比例进行不同的自身抗体检测。印迹法目前临床使用广泛 ,但是其操作繁琐 ,反应时间长。本研究对 PBC 患者血清采用以上 2 种方法同时检测 ,对结果进行比较分析发现 ,定量和定性结果间具有较好的符合率 ,大部分高于 90%。国外有研究对微珠法和 ELISA 进行比较分析 ,发现两者的符合度均达到 90% 以上 ,与本研究的结果基本一致^[6]。AMA-M2 在 PBC 患者中阳性率达到 90% 以上 ,是 PBC 实验室诊断的主要指标之一 ,在血清中的检出时间可以早于临床症状和生化指标改变 10 年以上^[7]。本研究选择的 PBC 患者均为 AMA-M2 阳性 ,结果发现 2 种方法对于 AMA-M2 的检测结果符合率达到 100% ,可以证明这 2 种方法在 AMA-M2 阳性的 PBC 患者中具有同样的诊断效能。但是 ,由于本研究没有纳入 AMA-M2 阴性的 PBC 患者进行分析 ,因此无法判断 2 种方法在 AMA-M2 阴性患者之间的应用价值差异。关于 AMA 在 PBC 患者病情严重程度和进展方面的临床价值存在一定的争议 ,

Benson 和 Invernizzi 研究小组分别发现 PBC 患者血清 AMA 滴度不会随着时间而改变 ,而且与疾病的严重程度和进展不存在相关性 ,而且 AMA 阳性和 AMA 阴性患者病程相似^[8-9]。而其他研究则发现 AMA 对患者的症状和肝功能指标等存在一定影响^[10-11]。本研究将 AMA-M2 定量检测结果与肝功能各指标进行 Spearman 相关性分析 ,发现 AMA-M2 与 ALT、AST、ALP、GGT 和 T-Bil 之间相关性均无统计学意义 ,说明 AMA-M2 与 PBC 患者肝功能的无相关性。

anti-gp210 对 PBC 的诊断具有高度特异性 ,PBC 患者中阳性率为 20% ~ 40%^[12]。本研究中 anti-gp210 阳性率为 22.9% ,而国内童晶晶等^[13]报道 155 例 PBC 患者中有 63 例 anti-gp210 阳性 ,占 40.6%。这种差异有可能由以下 2 方面因素造成 : (1) 地区因素 ,不同地区 PBC 的发病率有所不同 ,童晶晶等的样本收集于北京 302 医院 ,患者来自全国各地 ,而本研究中患者主要来自江苏苏州地区 ; (2) PBC 患者构成的差异 ,本研究仅纳入 AMA 阳性的 PBC 患者 ,而童晶晶等研究则包括一部分 AMA 阴性患者 ,这种构成比的不同可能导致自身抗体谱的总体表达有所区别。对 anti-gp210 阳性和阴性组患

者肝功能分析发现 ,阳性者 ALP 和 T-Bil 水平显著高于阴性患者。anti-gp210 阳性的 PBC 患者肝脏组织学病变程度较阴性患者更为严重 ,如阳性患者更容易出现界面性肝炎等^[14]。本研究发现 anti-gp210 阳性患者 ALP 和 T-Bil 明显升高 ,这可能是导致 anti-gp210 阳性 PBC 患者临床预后较差的其中一个原因 ,因为肝内小胆管损伤导致的胆汁淤积是 PBC 患者主要的早期病理改变^[15]。anti-SP100 也是 PBC 的特异性自身抗体 ,PBC 中阳性率为 20% ~ 40%^[16-17] ,本研究的 PBC 患者 anti-SP100 阳性率为 20.3% ,相对偏低 ,而国内唐映梅等^[18]的回顾性分析发现 70 例患者中有 12 例阳性 ,阳性率为 17.1% ,结果差异可能与地域存在一定关系。进一步分析 anti-SP100 阳性和阴性患者间肝功能结果 ,差异未见统计学意义 ,而唐映梅等发现 anti-SP100 阳性患者 ALP 显著高于阴性患者 ,与本研究有所不同。目前关于 anti-SP100 的研究仍然相对较少 ,对于不同人种、地区患者中其确切的临床价值仍然有待进一步研究。本研究病例数相对较少 ,可能代表性相对较差 ,有必要进一步增加样本量予以证明。我们对 anti-gp210 和 anti-SP100 定量结果进行分组统计发现 ,anti-gp210 阳性患者组 AMA-M2 的表达水平明显高于阴性组 ,尽管 AMA-M2 与肝功能各指标间无相关性 ,但是 anti-gp210 阳性组 AMA-M2 的升高可能提示其与疾病的组织学病变严重程度或临床预后存在一定联系。

综上所述 ,本研究主要发现 PBC 患者自身抗体 ,尤其是 AMA-M2 的定量和定性结果间存在良好的符合性 ,并且 anti-gp210 阳性患者 AMA-M2 其定量检测值可能与疾病的严重程度和临床预后存在相关性。但是 ,本研究的不足之处在于 : (1) 缺乏 AMA 阴性的 PBC 患者 ,因此无法反映 AMA 阴性 PBC 患者自身抗体定量检测结果的意义 ; (2) anti-gp210 和 anti-SP100 阳性患者数量偏少 ,需要进一步增加样本量验证本研究的结论。

4 参考文献

[1]Vieira Barbosa J ,Vionnet J ,Sciarra A , *et al.* Primary biliary cholangitis: an update[J]. *Rev Med Suisse* 2018 ,14(616) : 1489-1494.
 [2]Muratori P , Muratori L , Ferrari R , *et al.* Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol* ,2003 ,98(2) : 431-437.
 [3]李勇 ,王金湖 ,鞠少卿 ,等. CD39⁺ 和 CD73⁺ 调节性 T 细胞与原发胆汁性胆管炎肝脏损伤的相关性研究[J]. *临床检验杂志* , 2018 ,36(4) : 248-252.

[4]仲人前 ,杨再兴. 自身抗体检测进入定量检测时代[J]. *中华检验医学杂志* ,2014 ,37(8) : 561-563.
 [5]Huang YQ.Recent advances in the diagnosis and treatment of primary cholangitis[J].*World J Hepatol* 2016 8(33) : 1419-1441.
 [6]Kim Y ,Park Y ,Lee EY , *et al.* Comparison of automated multiplexed bead-based ANA screening assay with ELISA for detecting five common anti-extractable nuclear antigens and anti-dsDNA in systemic rheumatic diseases[J].*Clin Chim Acta* 2012 413(1-2) : 308-311.
 [7]Metcalf JV , Mitchison HC , Palmer JM , *et al.* Natural history of early primary biliary cirrhosis [J]. *Lancet* , 1996 , 348 (9039) : 1399-1402.
 [8]Benson GD , Kikuchi K , Miyakawa H , *et al.* Serial analysis of antimitochondrial antibody in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Clin Dev Immunol* ,2004 ,11(2) : 129-133.
 [9]Invernizzi P , Crosignani A , Battezzati PM , *et al.* Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology* , 1997 , 25(5) : 1090-1095.
 [10]Sakauchi F , Mori M , Zeniya M , *et al.* Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid [J]. *J Epidemiol* ,2006 ,16(1) : 30-34.
 [11]Jin Q , Moritoki Y , Lleo A , *et al.* Comparative analysis of portal cell infiltrates in antimitochondrial autoantibody-positive versus antimitochondrial autoantibody-negative primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology* ,2012 ,55(5) : 1495-1506.
 [12]Nakamura M , Shimizu-Yoshida Y , Takii Y , *et al.* Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis [J]. *J Hepatol* ,2005 ,42(3) : 386-392.
 [13]童晶晶 ,刘晓燕 ,陈婧 ,等. 表达 GP210 抗体的原发性胆汁肝硬化患者临床特点分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志* ,2016 ,25(6) : 666-668.
 [14]Gao L ,Tian X ,Liu B , *et al.* The value of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis[J]. *Clin Exp Med* ,2008 ,8(1) : 9-15.
 [15]Qian C , Jiang T , Zhang W , *et al.* Increased IL-23 and IL-17 expression by peripheral blood cells of patients with primary biliary cirrhosis [J]. *Cytokine* ,2013 ,64(1) : 172-180.
 [16]Züchner D , Sternsdorf T , Szostecki C , *et al.* Prevalence , kinetics , and therapeutic modulation of autoantibodies against Sp100 and promyelocytic leukemia protein in a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology* , 1997 , 26 (5) : 1123-1130.
 [17]Mytilinaiou MG , Meyer W , Scheper T , *et al.* Diagnostic and clinical utility of antibodies against the nuclear body promyelocytic leukaemia and Sp100 antigens in patients with primary biliary cirrhosis [J]. *Clin Chim Acta* ,2012 ,413(15-16) : 1211-1216.
 [18]唐映梅 ,包维民 ,尤丽英 ,等. 表达 SP100 抗体的原发性胆汁肝硬化患者的临床特点[J]. *中华肝病杂志* ,2013 ,21(5) : 359-362.

(收稿日期: 2018-08-13)
 (本文编辑: 刘群)