

• 论 著 •

# 抗 AMA-M2 抗体、抗 GP210 抗体与原发 胆汁性胆管炎患者临床症状及相关检测指标的关系\*

杨明会<sup>1</sup>, 韩崇旭<sup>2△</sup>

1. 大连医科大学研究生院, 辽宁大连 116044; 2. 江苏省苏北人民医院医学检验科, 江苏扬州 225001

**摘 要:**目的 探讨原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者临床症状及相关检测指标与抗 AMA-M2 抗体、抗 GP210 抗体的关系。方法 选择 2014 年 1 月至 2019 年 12 月在江苏省苏北人民医院肝脾内科住院的患者中符合 2018 年美国肝病协会推荐的 PBC 诊断标准的 72 例患者, 根据患者血清是否含抗 AMA-M2 抗体分为抗 AMA-M2 抗体阴性组(17 例)和抗 AMA-M2 抗体阳性组(55 例); 根据患者血清是否含抗 GP210 抗体分为抗 GP210 抗体阳性组(24 例)和抗 GP210 抗体阴性组(48 例)。对各临床症状和检测指标在抗 AMA-M2 抗体和抗 GP210 抗体阴性组和阳性组中的表达差异进行统计分析。结果 抗 AMA-M2 抗体、抗 GP210 抗体阴性组与阳性组的各种临床症状差异无统计学意义( $P>0.05$ )。抗 AMA-M2 抗体阴性组患者血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶水平平均高于抗 AMA-M2 抗体阳性组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。PBC 患者在抗核抗体(ANA)滴度为 1:320~1:160 时所占比例较高, 且抗 ANA 抗体高滴度( $>1:80$ )的比例为 95.83%。抗 AMA-M2 抗体阴性组的抗 nRNP/Sm 抗体阳性率较抗 AMA-M2 抗体阳性组高(11.76% vs. 0.00%)。抗 GP210 抗体阳性组患者血清清蛋白/球蛋白、视黄醇结合蛋白水平较抗 GP210 抗体阴性组低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 抗 GP210 抗体阳性组的球蛋白水平较抗 GP210 抗体阴性组高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶水平平均高于抗 AMA-M2 抗体阳性的 PBC 患者, 抗 GP210 抗体阳性的 PBC 患者的血清清蛋白/球蛋白和视黄醇结合蛋白水平较抗 GP210 抗体阴性的 PBC 患者低, 球蛋白水平较抗 GP210 抗体阴性的 PBC 患者高, 表明抗 AMA-M2 抗体阴性及抗 GP210 抗体阳性的 PBC 患者肝脏受损比较严重。

**关键词:**原发性胆汁性胆管炎; AMA-M2; 抗 GP210 抗体  
**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.007 **中图法分类号:**R575.1;R446  
**文章编号:**1673-4130(2021)03-0282-06 **文献标志码:**A

## Relationship between anti AMA-M2 antibody, anti GP210 antibody and clinical symptoms and related detection indexes in patients with primary biliary cholangitis\*

YANG Minghui<sup>1</sup>, HAN Chongxu<sup>2△</sup>

1. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China;  
2. Department of Clinical Medical, Subei People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between the clinical symptoms and related detection indexes of patients with primary biliary cholangitis (PBC) and anti AMA-M2 antibody, anti GP210 antibody. **Methods** The 72 patients who met the PBC diagnostic criteria recommended by the American Society of Liver Diseases in 2018 among the inpatients of the Department of Hepatosplenic Medicine in Jiangsu Subei People's Hospital from January 2014 to December 2019 were selected as the research objects. Patients were divided into anti AMA-M2 antibody negative group (17 cases) and anti AMA-M2 antibody positive group (55 cases) according to whether the patients' serum contained anti AMA-M2 antibodies; patients were divided into anti GP210 antibody negative group (17 cases) and anti GP210 antibody positive group (55 cases) according to whether the patients' serum contained anti GP210 antibodies. The expression differences of clinical symptoms and detection indexes in anti AMA-M2 antibody, anti GP210 antibody negative group and positive group were

\* 基金项目: 国家“973”计划子课题(2015CB755400); 江苏省苏北人民医院院级扶持技术项目(fcjs201748)。  
作者简介: 杨明会, 女, 硕士研究生在读, 主要从事临床自身免疫学研究。 △ 通信作者, E-mail: hanchongxu@126.com。  
本文引用格式: 杨明会, 韩崇旭. 抗 AMA-M2 抗体、抗 GP210 抗体与原发胆汁性胆管炎患者临床症状及相关检测指标的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 282-287.

statistically analyzed. **Results** There was no significant difference in the clinical symptoms between the anti AMA-M2 antibody negative group and the anti GP210 antibody positive group ( $P>0.05$ ). The serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and mAST isoenzymes of the anti AMA-M2 antibody negative group were higher than those of the anti AMA-M2 antibody positive group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The proportion of anti nuclear antibody (ANA) titer of  $1:320-1:160$  was higher in PBC patients, and the proportion of high ANA titer ( $>1:80$ ) was 95.83%. The anti AMA-M2 antibody negative group had a higher anti-nRNP/Sm antibody positive rate than the anti AMA-M2 antibody positive group (11.76% vs. 0.00%). The albumin/globulin and retinol binding protein of the anti GP210 antibody positive group were lower than those of the anti GP210 antibody negative group ( $P<0.05$ ); the globulin in the anti GP210 antibody positive group was higher than that in the anti GP210 antibody negative group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and mAST isoenzymes of PBC patients with negative anti AMA-M2 antibodies are higher than those of PBC patients with positive anti AMA-M2 antibodies. The levels of albumin/globulin and retinol binding protein in patients with positive anti GP210 antibody are lower than those in patients with negative anti GP210 antibody, globulin is higher than that of PBC patients with negative anti GP210 antibodies. It shows that PBC patients with negative anti AMA-M2 antibodies and positive anti GP210 antibodies have more severe liver damage.

**Key words:** primary biliary cholangitis; AMA-M2; anti-GP210 antibody

原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种自身免疫性疾病,其特点是免疫介导的中小型肝内胆管破坏,通过选择性丧失自我耐受而介导的疾病<sup>[1]</sup>。抗 AMA-M2 抗体是 PBC 的特异性抗体,90% 的患者为阳性,且检测到抗 AMA-M2 抗体阳性往往先于临床症状,对 PBC 患者的早期诊断十分重要<sup>[2]</sup>。然而,仍有 10% 左右的 PBC 患者抗 AMA-M2 抗体无论用何种方式检测均为阴性,这类患者的诊断一般比较困难,误诊率和漏诊率较高,易延误治疗。有研究认为,抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者的胆管损伤较抗 AMA-M2 抗体阳性的 PBC 患者更加严重,且预后更差<sup>[2]</sup>。2018 年美国肝病协会推荐的 PBC 患者的诊断指南,把抗 GP210 抗体、抗 SP100 抗体、抗 AMA-M2 3 个自身抗体作为 PBC 的特异性抗体,认为几乎所有抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者都有抗 GP210 抗体或抗 SP100 抗体阳性<sup>[3]</sup>。本文通过比较抗 AMA-M2 抗体与抗 GP210 抗体阴性、阳性 PBC 患者的生化指标及自身抗体的差异,探讨抗 AMA-M2 抗体、抗 GP210 抗体与 PBC 患者临床症状及相关检测指标的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 1 月至 2019 年 12 月在江苏省苏北人民医院肝胆内科住院患者中被诊断 PBC 的 72 例患者为研究对象,其中抗 AMA-M2 抗体阳性 55 例(男 6 例,女 49 例),抗 AMA-M2 抗体阴性 17 例(男 1 例,女 16 例);抗 GP210 抗体阳性 24 例(男 2 例,女 22 例),抗 GP210 抗体阴性 48 例(男 5 例,女 43 例)。72 例 PBC 患者年龄  $<40$  岁 2 例,  $40\sim49$  岁 16 例,  $>49\sim59$  岁 34 例,  $>59\sim69$  岁 14 例,  $>69\sim79$  岁 6 例。

**1.2 试剂与仪器** 采用 cobas c701 全自动生化免疫分析仪检测 PBC 患者生化指标(罗氏配套试剂盒)。

采用免疫印迹法检测 PBC 患者入院时的抗核抗体(ANA)谱(中山瑞福医疗器械科技有限公司试剂盒)和自生免疫肝病抗体(德国 Human 公司试剂盒), ANA 滴度试验采用间接免疫荧光法(美国 INOVA 公司试剂盒)。

**1.3 诊断标准** 所有患者至少满足 2018 年美国肝病协会推荐的 PBC 诊断标准中的 2 点<sup>[3]</sup>:(1)血清生化提示碱性磷酸酶(ALP)水平升高;(2)抗 AMA 抗体阳性,或者抗 AMA 抗体阴性时,其他 PBC 特异性自身抗体,如抗 SP100 抗体、抗 GP210 抗体阳性;(3)组织学证据提示非化脓性破坏性胆管炎和小叶间胆管损伤。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,计量资料满足正态分布以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验,不满足正态分布以  $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示,采用 Mann-Whitney 秩和检验。计数资料以率或百分比表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验;以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PBC 患者的临床症状在抗 AMA-M2 抗体、抗 GP210 抗体阴性组与阳性组间的比较** 抗 AMA-M2 抗体阴性组与抗 AMA-M2 抗体阳性组 PBC 患者乏力、黄疸、腹水、瘙痒、脾大、肝大及食管静脉曲张等临床症状比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。抗 GP210 抗体阴性组与抗 GP210 抗体阳性组 PBC 患者乏力、黄疸、腹水、瘙痒、脾大、肝大及食管静脉曲张等临床症状比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1、2。

**2.2 PBC 患者生化指标在抗 AMA-M2 抗体阴性组与阳性组间的比较** 抗 AMA-M2 抗体阴性组 PBC 患者血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移

酶、线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶、钾水平均较抗 AMA-M2 抗体阳性组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。PBC 患者的钾的水平均在正常范围内。见表 3。

**2.3** PBC 患者生化指标在抗 GP210 抗体阴性组与阳性组间的比较 抗 GP210 抗体阳性组 PBC 患者清蛋白/球蛋白、视黄醇结合蛋白水平较抗 GP210 抗体阴性组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );抗 GP210 抗体阳性组 PBC 患者球蛋白水平较抗 GP210 抗体阴性组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 1 PBC 患者的临床症状在抗 AMA-M2 抗体阴性组与阳性组间的比较[ $n(\%)$ ]

| 临床症状   | 抗 AMA-M2<br>抗体阴性组<br>( $n=17$ ) | 抗 AMA-M2<br>抗体阳性组<br>( $n=55$ ) | $\chi^2$ | $P$   |
|--------|---------------------------------|---------------------------------|----------|-------|
| 乏力     | 7(41.18)                        | 20(36.36)                       | 0.128    | 0.720 |
| 黄疸     | 9(52.94)                        | 24(43.64)                       | 0.453    | 0.501 |
| 腹水     | 5(29.41)                        | 16(29.09)                       | 0.001    | 0.980 |
| 瘙痒     | 4(23.53)                        | 8(14.55)                        | 0.755    | 0.385 |
| 脾大     | 10(58.82)                       | 32(58.18)                       | 0.002    | 0.963 |
| 肝大     | 0(0.00)                         | 6(10.91)                        | 2.023    | 0.155 |
| 食管静脉曲张 | 2(11.76)                        | 13(23.64)                       | 1.110    | 0.292 |

**2.4** PBC 患者 ANA 滴度指标在抗 AMA-M2 抗体阴性组与阳性组间的特点 抗 AMA-M2 抗体阴性组 PBC 患者 ANA 高滴度( $>1:80$ )的比例为 88.24%,其中滴度  $>1:100\sim 1:80$  占 29.41%,滴度  $1:320\sim 1:160$  占 47.06%,滴度  $1:1280\sim 1:640$  占 11.76%。抗 AMA-M2 抗体阳性组 PBC 患者 ANA 高滴度的比例为 98.18%,其中滴度  $>1:100\sim 1:80$  占 27.27%, $1:320\sim 1:160$  占 60.00%, $1:1280\sim 1:640$  占 10.91%。PBC 患者在 ANA 滴度为  $1:320\sim 1:160$  时所占比例较高,且抗 ANA 抗体高滴度( $>1:80$ )的比例为 95.83%。见表 5。

表 2 PBC 患者的临床症状在抗 GP210 抗体阴性组与阳性组间的比较[ $n(\%)$ ]

| 临床症状   | 抗 GP210<br>抗体阴性组<br>( $n=48$ ) | 抗 GP210<br>抗体阳性组<br>( $n=24$ ) | $\chi^2$ | $P$   |
|--------|--------------------------------|--------------------------------|----------|-------|
| 乏力     | 19(39.58)                      | 8(33.33)                       | 0.004    | 0.947 |
| 黄疸     | 22(45.83)                      | 11(45.83)                      | 0.512    | 0.474 |
| 腹水     | 16(33.33)                      | 5(20.83)                       | 0.412    | 0.521 |
| 瘙痒     | 7(14.58)                       | 5(20.83)                       | 1.089    | 0.298 |
| 脾大     | 32(66.67)                      | 10(41.67)                      | 1.400    | 0.237 |
| 肝大     | 5(10.42)                       | 1(4.17)                        | 0.495    | 0.482 |
| 食管静脉曲张 | 8(16.67)                       | 7(29.17)                       | 2.809    | 0.094 |

表 3 PBC 患者生化指标在抗 AMA-M2 抗体阴性组与阳性组间的比较[ $M(P_{25},P_{75})$ ]

| 项目                         | 抗 AMA-M2 阴性组( $n=17$ ) | 抗 AMA-M2 阳性组( $n=55$ ) | $Z$   | $P$   |
|----------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|
| 清蛋白(g/L)                   | 42.15(34.65,45.95)     | 39.05(31.33,42.18)     | 1.406 | 0.160 |
| 总蛋白(g/L)                   | 77.10(71.13,80.40)     | 72.4(63.88,75.75)      | 1.399 | 0.162 |
| 球蛋白(g/L)                   | 35.25(29.65,38.38)     | 33.9(28.98,37.15)      | 0.378 | 0.705 |
| 清蛋白/球蛋白                    | 1.25(0.85,1.40)        | 1.10(0.93,1.40)        | 0.774 | 0.439 |
| 直接胆红素( $\mu\text{mol/L}$ ) | 18.65(5.48,72.73)      | 11.05(5.18,44.60)      | 0.530 | 0.596 |
| 总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )  | 35.15(16.05,107.18)    | 21.60(12.73,67.35)     | 0.802 | 0.422 |
| 间接胆红素( $\mu\text{mol/L}$ ) | 12.80(8.65,28.08)      | 9.45(6.78,17.00)       | 1.426 | 0.154 |
| 天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)            | 172.00(109.25,237.00)  | 77.00(29.25,140.00)    | 2.984 | 0.003 |
| 丙氨酸氨基转移酶(U/L)              | 161.00(81.00,354.00)   | 81.50(40.25,141.25)    | 2.612 | 0.009 |
| 天门冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶        | 0.84(0.61,1.68)        | 1.06(0.71,1.60)        | 0.988 | 0.323 |
| 乳酸脱氢酶(U/L)                 | 213.50(198.25,213.75)  | 207.50(171.00,256.75)  | 1.034 | 0.301 |
| 碱性磷酸酶(U/L)                 | 180.00(132.50,305.50)  | 247.50(167.75,362.00)  | 0.597 | 0.551 |
| 谷氨酰转移酶(U/L)                | 304.00(214.25,455.50)  | 262.00(106.75,527.25)  | 0.988 | 0.323 |
| 血糖(mmol/L)                 | 4.77(4.27,5.61)        | 4.96(4.12,5.37)        | 0.186 | 0.853 |
| 尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )    | 289.00(246.50,370.50)  | 251.50(178.75,322.50)  | 1.943 | 0.052 |
| 尿素氮(mmol/L)                | 4.18(3.55,5.60)        | 5.01(3.27,5.91)        | 0.617 | 0.537 |
| 肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )    | 68.00(56.00,91.50)     | 64.00(27.50,76.00)     | 0.179 | 0.858 |
| 二氧化碳(mmol/L)               | 25.25(23.43,25.63)     | 23.60(21.73,26.58)     | 1.008 | 0.313 |
| 钙(mmol/L)                  | 2.21(2.10,2.45)        | 2.24(2.13,2.39)        | 0.345 | 0.730 |
| 钾(mmol/L)                  | 4.27(3.89,4.63)        | 4.01(3.74,4.19)        | 2.274 | 0.023 |
| 钠(mmol/L)                  | 140.00(138.25,143.00)  | 140.00(138.00,142.00)  | 0.666 | 0.505 |
| 氯(mmol/L)                  | 102.00(101.00,104.00)  | 101.50(99.03,104.00)   | 0.499 | 0.618 |

续表 3 PBC 患者生化指标在抗 AMA-M2 抗体阴性组与阳性组间的比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 项目                                | 抗 AMA-M2 阴性组( $n=17$ ) | 抗 AMA-M2 阳性组( $n=55$ ) | $Z$   | $P$   |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|
| 胆汁酸( $\mu\text{mol/L}$ )          | 32.95(10.86,92.78)     | 18.40(14.10,57.03)     | 0.537 | 0.591 |
| 视黄醇结合蛋白( $\text{mg/L}$ )          | 25.50(18.00,29.50)     | 23.00(19.00,30.75)     | 0.266 | 0.790 |
| 线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶( $\text{U/L}$ ) | 52.50(30.88,77.83)     | 25.40(16.45,44.78)     | 2.977 | 0.003 |
| 胱抑素 C( $\text{mg/L}$ )            | 1.05(0.87,1.38)        | 0.97(0.80,1.30)        | 0.179 | 0.858 |

表 4 PBC 患者生化指标在抗 GP210 抗体阴性组与阳性组间的比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 项目                                | 抗 GP210 阴性组( $n=48$ ) | 抗 GP210 阳性组( $n=24$ ) | $Z$   | $P$   |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|-------|
| 清蛋白( $\text{g/L}$ )               | 39.60(33.38,45.08)    | 38.35(31.48,44.05)    | 0.478 | 0.633 |
| 总蛋白( $\text{g/L}$ )               | 72.70(63.88,78.08)    | 77.30(68.80,82.60)    | 1.672 | 0.094 |
| 球蛋白( $\text{g/L}$ )               | 32.80(27.90,36.20)    | 35.85(33.95,42.43)    | 2.999 | 0.003 |
| 清蛋白/球蛋白                           | 1.20(1.00,1.40)       | 1.00(0.90,1.30)       | 2.133 | 0.033 |
| 直接胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )        | 12.15(6.23,46.23)     | 10.35(4.55,69.20)     | 0.436 | 0.663 |
| 总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )         | 21.60(14.25,65.85)    | 20.75(11.58,96.60)    | 0.323 | 0.747 |
| 间接胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )        | 10.35(7.70,14.43)     | 14.05(6.33,27.83)     | 0.633 | 0.572 |
| 天门冬氨酸氨基转移酶( $\text{U/L}$ )        | 91.50(51.25,188.50)   | 97.00(56.50,172.50)   | 0.060 | 0.952 |
| 丙氨酸氨基转移酶( $\text{U/L}$ )          | 96.00(43.00,279.50)   | 79.00(44.75,141.25)   | 1.207 | 0.228 |
| 天门冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶               | 0.95(0.65,1.30)       | 1.09(0.93,1.71)       | 1.756 | 0.079 |
| 乳酸脱氢酶( $\text{U/L}$ )             | 212.00(184.25,262.75) | 201.00(174.25,240.50) | 0.663 | 0.507 |
| 碱性磷酸酶( $\text{U/L}$ )             | 223.50(171.75,362.00) | 247.50(137.75,342.25) | 0.406 | 0.685 |
| 谷氨酰转移酶( $\text{U/L}$ )            | 301.00(136.50,485.00) | 262.00(101.25,564.75) | 0.538 | 0.591 |
| 血糖( $\text{mmol/L}$ )             | 4.87(4.14,5.35)       | 4.98(4.18,5.54)       | 0.215 | 0.830 |
| 尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )           | 273.50(181.75,344.50) | 262.50(188.25,319.25) | 0.358 | 0.720 |
| 尿素氮( $\text{mmol/L}$ )            | 4.98(3.55,5.79)       | 4.57(3.01,5.87)       | 0.567 | 0.570 |
| 肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )           | 65.50(57.00,76.00)    | 67.50(60.25,77.50)    | 0.592 | 0.554 |
| 二氧化碳( $\text{mmol/L}$ )           | 23.85(21.85,26.40)    | 24.75(22.08,26.08)    | 0.161 | 0.872 |
| 钙( $\text{mmol/L}$ )              | 2.22(2.13,2.40)       | 2.26(2.13,2.41)       | 0.568 | 0.570 |
| 钾( $\text{mmol/L}$ )              | 4.02(3.76,4.29)       | 4.04(3.80,4.34)       | 0.263 | 0.793 |
| 钠( $\text{mmol/L}$ )              | 140.25(138.00,142.68) | 140.00(137.25,141.00) | 1.008 | 0.313 |
| 氯( $\text{mmol/L}$ )              | 102.00(100.00,104.75) | 101.00(99.03,104.00)  | 0.995 | 0.320 |
| 胆汁酸( $\mu\text{mol/L}$ )          | 19.90(11.75,81.25)    | 21.00(14.13,57.03)    | 0.185 | 0.853 |
| 视黄醇结合蛋白( $\text{mg/L}$ )          | 26.00(19.00,32.00)    | 21.00(18.25,23.00)    | 2.490 | 0.013 |
| 线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶( $\text{U/L}$ ) | 30.50(17.63,56.93)    | 27.40(22.88,56.40)    | 0.275 | 0.784 |
| 胱抑素 C( $\text{mg/L}$ )            | 0.96(0.80,1.30)       | 1.00(0.79,1.65)       | 0.293 | 0.770 |

表 5 PBC 患者 ANA 滴度指标在抗 AMA-M2 抗体阴性组与阳性组间的特点[ $n(\%)$ ]

| ANA 滴度             | 抗 AMA-M2 抗体<br>阴性组( $n=17$ ) | 抗 AMA-M2 抗体<br>阳性组( $n=55$ ) | 合计        |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|-----------|
| $\leq 1:80$        | 2(11.76)                     | 1(1.82)                      | 3(4.17)   |
| $>1:100\sim 1:80$  | 5(29.41)                     | 15(27.27)                    | 20(27.78) |
| $1:320\sim 1:160$  | 8(47.06)                     | 33(60.00)                    | 41(56.94) |
| $1:1280\sim 1:640$ | 2(11.76)                     | 6(10.91)                     | 8(11.11)  |

2.5 PBC 患者自身抗体指标在抗 AMA-M2 抗体阴

性组与阳性组间的比较 检测 72 例 PBC 患者的 15 项自身抗体谱,抗 AMA-M2 抗体阴性组 PBC 患者的抗 CENP-B 抗体与抗 Ro-52 抗体均为阴性,而抗 AMA-M2 抗体阳性组 PBC 患者的抗 nRNP/Sm 抗体与抗 PM-SCL 抗体均为阴性。PBC 患者中除抗 AMA-M2 抗体为阳性外,抗 GP210 抗体、抗 SSA 抗体、抗 nRNP/Sm 抗体、抗 PM-SCL 抗体、抗 CENP-B 抗体、抗 Ro-52 抗体也为阳性。抗 AMA-M2 抗体阴性组抗 nRNP/Sm 抗体阳性率高于抗 AMA-M2 抗体阳性组( $P<0.05$ ),其他的抗体阳性率比较,2 组之间

差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 6。

表 6 PBC 患者自身抗体指标在抗 AMA-M2 抗体阴性组与阳性组间的比较[n(%)]

| 项目           | 抗 AMA-M2 抗体<br>阴性组( $n=17$ ) | 抗 AMA-M2 抗体<br>阳性组( $n=55$ ) | $\chi^2$ | $P$   |
|--------------|------------------------------|------------------------------|----------|-------|
| 抗 GP210 抗体   | 3(17.65)                     | 21(38.18)                    | 2.464    | 0.116 |
| 抗 SSA 抗体     | 3(17.65)                     | 7(12.73)                     | 0.263    | 0.608 |
| 抗 nRNP/Sm 抗体 | 2(11.76)                     | 0(0.00)                      | 6.655    | 0.010 |
| 抗 PM-SCL 抗体  | 1(5.88)                      | 0(0.00)                      | 3.281    | 0.070 |
| 抗 CENP-B 抗体  | 0(0.00)                      | 8(14.55)                     | 2.782    | 0.095 |
| 抗 Ro-52 抗体   | 0(0.00)                      | 11(20.00)                    | 3.589    | 0.058 |

### 3 讨 论

在 PBC 的整个病程中抗 AMA-M2 抗体是波动的,有些患者开始检测时抗 AMA-M2 抗体为阴性,但是随着疾病的发展该抗体会变成阳性<sup>[4]</sup>。国外文献中抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者占 5%~10%,而我国文献报道占 15%~40%<sup>[5-8]</sup>。对于已经明确诊断为 PBC 的患者,在后续的治疗过程中,我国通常没有对抗 AMA-M2 抗体进行持续监控,所以,有一部分患者发病初期抗 AMA-M2 抗体为阴性而随着疾病的发展变成阳性,这有可能是我国抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者比例大于国外的原因。本研究抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者比例为 23.61%(17/72),与我国的文献报道相符<sup>[5-7]</sup>。

PBC 是一种慢性胆汁淤积性肝病,该病缺乏特异性的临床症状,PBC 患者的临床症状与疾病的分期没有明显的相关性,但晚期患者临床症状相对较重<sup>[3,8]</sup>。本研究中抗 AMA-M2 抗体、抗 GP210 抗体阴性组与阳性组的各种临床症状差异无统计学意义( $P>0.05$ ),PBC 患者主要的临床表现有乏力、黄疸、腹水、瘙痒、脾大、肝大、食管静脉曲张等。

PBC 也是一种慢性肝内中小胆管损伤自身免疫性肝病,该病的肝功能特点是胆系酶谱碱性磷酸酶与谷氨酰转移酶大幅度增高,而反映肝细胞损伤的丙氨酸氨基转移酶与天门冬氨酸氨基转移酶增高幅度较小<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,抗 AMA-M2 抗体阴性组与阳性组 PBC 患者的血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶水平之间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且抗 AMA-M2 抗体阴性组患者丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶水平更高。首先,这表明 PBC 不仅有肝内胆管的损伤,还有肝细胞的损伤;其次,表明抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者比阳性患者肝细胞损伤更严重。线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶 80%存在于线粒体中,当肝细胞严重受损时,线粒体被破坏崩解,线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶被释

放入血,使血清中线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶升高,抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者有更高的线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶,表明抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者肝细胞损伤更严重<sup>[10]</sup>。这种损伤可能是抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者本身病变比较重造成的,亦可能是发现较晚造成的。

天门冬氨酸氨基转移酶为肝细胞胞质内酶,是反映肝细胞损伤最为灵敏的指标,仅有 1%的肝细胞损伤时,天门冬氨酸氨基转移酶水平就会明显增高。当丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶比值大于 1 时,往往说明肝脏严重受损,提示患者有肝硬化的可能,然而,导致比值增高的原因并不明确<sup>[11]</sup>。本研究中,抗 AMA-M2 抗体阴性组和阳性组的 PBC 患者丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶比值差异无统计学意义( $P>0.05$ )。丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶比值可预测 PBC 患者肝硬化,但不能预测预后<sup>[12]</sup>,因此,抗 AMA-M2 抗体阴性和阳性的 PBC 患者发生肝硬化的概率没有明显的区别。

英国胃肠病学会和英国 PBC 治疗和管理指南建议,无其他原因导致的胆系酶谱(碱性磷酸酶或谷氨酰转移酶)持续升高的患者,应检查自身抗体的 AMA 和 ANA<sup>[13]</sup>。在本研究中,抗 AMA-M2 抗体阴性与阳性 PBC 患者的 ANA 高滴度( $>1:80$ )的比例分别为 88.24%、98.18%,这表明 PBC 患者 ANA 高滴度( $>1:80$ )比例较高,可以作为疾病高危人群的筛查指标之一。所以,对抗 AMA-M2 抗体为阴性及肝功能异常的患者来说,不要盲目排除 PBC,当有 ANA 高滴度时,在排除其他功能导致的肝功能异常后,也应尽量让患者行肝组织活检明确诊断,以防止抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者漏诊。

虽然,抗 AMA-M2 抗体是 PBC 的特异性指标,但是,一些非特异性抗体对 PBC 的诊断有十分重要的意义。在抗 AMA-M2 抗体阴性组的 PBC 患者中,抗 GP210 抗体、抗 SSA 抗体、抗 nRNP/Sm 抗体、抗 PM-SCL 抗体均有不同程度的阳性检出率,所以,对抗 AMA-M2 抗体为阴性及肝功能异常的患者来说,这些非特异性的抗体可以作为筛查指标,提高抗 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者的检出率。

NAKAMURA 等<sup>[14]</sup>研究显示,抗 GP210 抗体持续阳性的 PBC 患者预后较差,其滴度有助于早期判断 PBC 患者是否进展为终末期肝硬化。抗 GP210 抗体所识别的表位主要是抗 GP210 抗体羧基末端上 15 个氨基酸残基,在 PBC 患者中特异度较高<sup>[15]</sup>;抗 GP210 抗体可以作为抗 AMA-M2 抗体阴性 PBC 患者的补充诊断指标<sup>[16]</sup>,2018 年美国肝病协会把抗 GP210 抗体、抗 SP100 抗体同抗 AMA-M2 抗体一起作为 PBC 的特异性抗体,抗 GP210 抗体、抗 SP100 抗体也作为诊断标准之一<sup>[3]</sup>。本研究显示,抗 AMA-M2 抗体阴性组与阳性

组 PBC 患者的抗 GP210 抗体阳性检出率分别为 17.65% 和 38.18%, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。抗 GP210 抗体是一种特异度强、灵敏度低的自身抗体。本研究中, 抗 GP210 抗体阳性组 PBC 患者的清蛋白/球蛋白较抗 GP210 抗体阴性组 PBC 患者低, 而球蛋白较抗 GP210 抗体阴性组 PBC 患者高, 球蛋白水平与肝细胞的损伤程度正相关, 表明该抗体阳性的患者肝细胞损伤比较严重<sup>[17]</sup>。视黄醇结合蛋白由肝脏合成, 与视黄醇结合后释放入血, 当肝脏受损时, 导致血清视黄醇结合蛋白水平下降<sup>[18]</sup>, 因此, 抗 GP210 抗体阳性 PBC 患者肝脏受损比较严重。

抗 nRNP/Sm 抗体是混合性结缔组织病的特异性抗体, 朱蓉等<sup>[19]</sup>筛查了 2 000 多例盐城体检人群的 ANA, 其中有混合性结缔组织病 8 例, 有抗 nRNP/Sm 抗体阳性 7 例, 所以, 抗 nRNP/Sm 抗体是混合性结缔组织病的特异性抗体。本研究中, 抗 AMA-M2 抗体阴性组 PBC 患者抗 nRNP/Sm 抗体的阳性率大于抗 AMA-M2 抗体阳性组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。但抗 nRNP/Sm 抗体在 PBC 患者的阳性率较低, 不能作为 PBC 的筛选抗体, 只是当抗 nRNP/Sm 抗体阳性时, 如果患者符合 PBC 的自然病程, 除了考虑混合性结缔组织病外, 还应该考虑 PBC。

综上所述, 抗 AMA-M2 抗体阴性 PBC 患者的血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶同工酶水平高于抗 AMA-M2 抗体阳性的 PBC 患者, 抗 GP210 抗体阳性 PBC 患者清蛋白/球蛋白、视黄醇结合蛋白水平较抗 GP210 抗体阴性 PBC 患者低, 而球蛋白较抗 GP210 抗体阴性 PBC 患者高, 这些指标是肝脏损伤严重程度的检验指标, 表明抗 AMA 抗体阴性及抗 GP210 抗体阳性的 PBC 患者肝脏受损比较严重。抗 ANA 抗体高滴度可以作为 PBC 的筛查指标之一, 尽早行肝活检穿刺以明确诊断。抗 nRNP/Sm 抗体虽然不是 PBC 的特异性抗体, 但当出现不明原因的肝功能异常, 特别是胆系酶谱异常时, 在排除药物性肝炎、病毒性肝炎、酒精性肝炎等原因后, 应考虑 PBC 的可能性。

## 参考文献

- [1] WANG L F, WANG F S, CHANG C, et al. Breach of tolerance: primary biliary cirrhosis [J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(3): 297-317.
- [2] JULIUSSON G, IMAM M, BJÖRNSSON E S, et al. Long-term outcomes in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(6): 745-752.
- [3] LINDOR K D, BOWLUS C L, BOYER J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of liver diseases [J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 394-419.

- [4] 钱建丹, 王贵强. 自身免疫性胆管炎: 抗线粒体抗体阴性原发性胆汁性胆管炎还是独立的疾病 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(5): 393-396.
- [5] 中华医学会肝病学分会、消化病学分会、感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015) [J]. *肝脏*, 2015, 20(12): 960-968.
- [6] 刘红丽. 抗线粒体抗体阴性和阳性的原发性胆汁性胆管炎患者临床及病理特征比较 [D]. 南京: 东南大学, 2019.
- [7] 郭杰, 徐新民, 华文浩. 原发性胆汁性肝硬化患者血清抗线粒体抗体与抗核抗体分析及其临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(10): 1168-1171.
- [8] INVERNIZZI P, CROSIGNANI A, BATTEZZATI P, 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.
- [9] 陆玮婷, 姜星火, 郭海燕, 等. 70 例原发性胆汁性肝硬化患者的临床特点分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(12): 926-928.
- [10] 孙爱华, 金玉琴, 邵浙新. 免疫抑制法测定 AST 线粒体同工酶及其与慢性肝炎、重症肝炎的相关性 [J]. *江西医学检验*, 2005, 23(1): 19-20.
- [11] ALEMPIJEVIC T, KRSTIC M, JESIC R, et al. Biochemical markers for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(5): 591-594.
- [12] NYBLOM H, BJÖRNSSON E, SIMREN M, et al. The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC [J]. *Liver Int*, 2006, 26(7): 1478-1481.
- [13] HIRSCHFELD G M, DYSON J K, ALEXANDER G, et al. The British society of gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines [J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1568-1594.
- [14] NAKAMURA M, SHIMIZU Y Y, TAKII Y, et al. Antibody titer to anti GP210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2004, 42(3): 386-392.
- [15] 胡玲, 谷磊, 刘蓓蓓, 等. 抗核抗体和自身免疫性肝病相关抗体检测在原发性胆汁性肝硬化诊断中的价值 [J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(11): 1123-1125.
- [16] 黄凤楼, 刁孟元, 秦保东, 等. 抗 GP210 抗体检测对中国人群原发性胆汁性肝硬化诊断价值的 meta 分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(12): 1508-1510.
- [17] 周红宇, 周昌文. 血清球蛋白、胆碱酯酶及其比值与肝硬化肝脏储备功能评估的研究进展 [J]. *临床消化病杂志*, 2019, 31(4): 267-270.
- [18] FREY S K, NAGL B, HENZE A, et al. Isoforms of retinol binding protein 4 (RBP4) are increased in chronic diseases of the kidney but not of the liver [J]. *Lipids Health Dis*, 2008, 7(1): 29-32.
- [19] 朱蓉, 孙明忠, 居会祥, 等. 2 771 例抗核抗体谱检测结果分析 [J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(10): 13-16.