

# 原发性胆汁性肝硬化患者抗线粒体抗体亚型、肝功能及其免疫学指标检测意义

林荣跑

## ■背景资料

由于国内对原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)的重视程度不够,在早期得不到准确的诊断和治疗,容易延误病情。近年来,随着对PBC疾病的不断认识和诊疗技术提高,该病的检出率逐渐增多,其中抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)-M2特异性最高,对PBC的诊断有重要意义。

林荣跑, 浙江中医药大学附属第三医院检验科 浙江省杭州市 310000

林荣跑, 检验技师, 主要从事临床检验方面的工作。

作者贡献分布: 林荣跑独立完成此篇稿件。

通讯作者: 林荣跑, 检验技师, 310000, 浙江省杭州市西湖区莫干山路219号, 浙江中医药大学附属第三医院检验科。  
runny0909091@163.com  
电话: 0571-88393560

收稿日期: 2016-11-10  
修回日期: 2016-11-25  
接受日期: 2016-11-29  
在线出版日期: 2017-02-08

## Changes in serum levels of anti-mitochondrial antibody subtypes, liver function indexes, and immunological indexes in patients with primary biliary cirrhosis

Rong-Pao Lin

Rong-Pao Lin, Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rong-Pao Lin, Inspection Technician, Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 219 Moganshan Road, West Lake District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. runny0909091@163.com

Received: 2016-11-10  
Revised: 2016-11-25  
Accepted: 2016-11-29

Published online: 2017-02-08

## Abstract

### AIM

To detect the changes in anti-mitochondrial antibody (AMA) subtypes, liver function, and immunological indexes in patients with primary biliary cirrhosis (PBC) and to analyze their clinical significance.

### METHODS

Seventy-two PBC patients treated between January 2014 and August 2016 at our hospital, 88 non-PBC patients and 50 normal healthy controls were included in this study. Serum levels of AMA subtypes, liver function indexes, and immunological indexes were compared between the three groups.

### RESULTS

Of all PBC patients, 63.8% were positive for AMA-M2, 38.9% positive for AMA-M4, 22.2% positive for AMA-M9, 30.6% positive for both AMA-M2 and AMA-M4, 25.0% positive for both AMA-M2 and AMA-M9, and 16.7% positive for all three subtypes. The positive rates of AMA subtypes were significantly higher in PBC patients than in the other two groups ( $P < 0.05$ ). Compared with the normal control group, liver function indexes increased to different extents in the PBC and non-PBC groups, and the increase was more significant in the PBC group than in the non-PBC group ( $P < 0.05$ ). Compared with the normal control group, immunological indexes increased to

## □同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科; 向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院; 姚定康, 教授, 第二军医大学附属长征医院内科; 吴晓玲, 副主任医师, 成都军区总医院消化内科

varying degrees in the other two groups, and the increase was more significant in the PBC group ( $P < 0.05$ ). C3 and C4 had no obvious differences between the three groups ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

AMA detection has important value in the diagnosis of PBC, and the changes in liver function and immunological indexes are of great significance for evaluation of the condition of patients with PBC.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Anti-mitochondrial antibody; Liver immunology

Lin RP. Changes in serum levels of anti-mitochondrial antibody subtypes, liver function indexes, and immunological indexes in patients with primary biliary cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(4): 364-368 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/364.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i4.364>

## 摘要

### 目的

探讨原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)亚型的检测意义及其肝功能、免疫学指标变化分析。

### 方法

选择2014-01/2016-08在浙江中医药大学附属第三医院门诊或住院的72例PBC患者作为研究对象;同时选取88例非PBC患者和50例健康正常者进行对照。观察3组间血清AMA及其亚型的表达水平、肝功能变化及免疫学指标变化情况。

### 结果

斑点法检测PBC组抗M2抗体、抗M4抗体、抗M9抗体阳性率分别为63.8%、38.9%、22.2%,抗M2和M4抗体同时阳性为30.6%,抗M2和M9抗体同时阳性为25.0%,抗M2、M4和M9抗体同时阳性为16.7%,检出率均明显高于正常组和非PBC组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与正常组比较,非PBC组和非PBC组患者肝功能指标变化均不同程度增高,且PBC组明显高于非PBC组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与正常组比较,非PBC组和非PBC组患者免疫学指标均不同程度增高,且

PBC组比非PBC组明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而补体C3、C4在3组间均无明显差异( $P > 0.05$ )。

## 结论

AMA抗体的检测对诊断PBC有重要价值,其肝功能和免疫学指标的变化对PBC患者的病情评估有重要意义。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 抗线粒体抗体; 肝脏免疫学

核心提要: 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种自身免疫性肝病,主要以肝内胆管进行性非化脓性破坏为特征。抗线粒体抗体阳性是诊断PBC的特异性指标,了解其亚型变化对评估PBC病情有重要临床价值。

林荣跑. 原发性胆汁性肝硬化患者抗线粒体抗体亚型、肝功能及其免疫学指标检测意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25(4): 364-368 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/364.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i4.364>

## 0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种自身免疫性肝病,主要以肝内胆管进行性非化脓性破坏为特征<sup>[1]</sup>。发病在世界范围内均可见,约37/10<sup>6</sup>到144/10<sup>6</sup>,逐渐呈增多趋势<sup>[2]</sup>。90%以上多见于35-65岁的中年女性<sup>[3]</sup>。抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性是诊断PBC的特异性指标,了解其亚型变化对评估PBC病情有重要临床价值。由于该病早期无明显症状和体征,不能得到及时诊断和治疗,最终导致肝硬化和器官衰竭<sup>[4]</sup>。本研究72例PBC患者的AMA亚型抗M2、M4、M9抗体和肝功能、免疫学指标进行检测分析,以期早期诊断PBC提供重要依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2016-08在浙江中医药大学附属第三医院门诊或住院72例PBC患者作为研究对象,其中男18例,女54例;年龄为46-67岁,平均年龄为54.2岁±8.3岁。另选取88例非PBC患者,其中男26例,女62例;年龄为

## ■ 研究前沿

PBC是一种慢性进展性自身免疫性肝病,最终导致肝硬化和器官衰竭。近年来研究认为AMA以及AMA-M2抗体的检测对PBC的诊断有重要意义。

## ■ 相关报道

研究报道,抗M4抗体阳性表明患者病情较重,病情多处于进展期,抗M9抗体阳性表明多处于发病初期。AMA-M4和M9抗体对评估PBC的病情有重要意义。

创新点

AMA抗体的检测对诊断PBC有重要价值,其肝功能和免疫学指标的变化对PBC患者的病情评估有重要意义。

表 1 酶免疫斑点法检测PBC组AMA亚型阳性率情况 (%)

分组	n	抗M2	抗M4	抗M9	抗M2+M4	抗M2+M9	抗M2+M4+M9
正常组	70	0	1(1.42)	1(1.42)	0	0	0
非PBC组	88	0	3(3.4)	1(1.14)	1(1.14)	0	0
PBC组	72	46(63.8) <sup>a</sup>	28(38.9) <sup>a</sup>	16(22.2) <sup>a</sup>	22(30.6) <sup>a</sup>	18(25.0) <sup>a</sup>	12(16.7) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 正常组和非PBC组。PBC: 原发性胆汁性肝硬化; AMA: 抗线粒体抗体。

表 2 3组研究对象肝功能指标变化比较 (mean±SD)

分组	n	ALP(U/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常组	70	62.4±25.6	5.7±1.8	1.9±0.8	18.3±6.1	24.1±5.6
非PBC组	88	87.1±34.9 <sup>a</sup>	13.2±4.1 <sup>a</sup>	5.6±2.6 <sup>a</sup>	26.4±8.3 <sup>a</sup>	36.4±12.1 <sup>a</sup>
PBC组	72	184.2±57.3 <sup>bc</sup>	27.4±8.9 <sup>bc</sup>	16.2±5.4 <sup>bc</sup>	64.3±25.9 <sup>bc</sup>	76.3±24.8 <sup>bc</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 正常组; <sup>b</sup>*P*<0.05 vs 非PBC组。ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; PBC: 原发性胆汁性肝硬化。

44-70岁,平均年龄为57.4岁±9.2岁;其中系统性红斑狼疮者24例,类风湿关节炎者20例,干燥综合征者25例,硬皮病者19例。再选取70例健康正常者,其中男16例,女34例;年龄为41-69岁,平均年龄为56.7±9.4岁,均为浙江中医药大学附属第三医院体检中心健康体检者。3组研究对象性别、年龄等一般资料经统计学分析,差异无显著性(*P*>0.05)。

1.1.1 诊断标准: 参照2009年美国肝病学会制定标准<sup>[5]</sup>: 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)增高; AMA阳性; 肝组织特征性改变,满足其中2个即可。

1.1.2 试剂和仪器: 抗核抗体谱检测试剂盒(深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司); 荧光显微镜(OLYMPUS, DP72); 低温高速离心机(LABOGENE丹麦); 全自动免疫印迹分析仪(亚辉龙型号Tenfly Auto-A)。

1.2 方法

1.2.1 AMA-M2、M4、M9亚型检测: 采用酶斑点法检测,分别将高纯度的AMA-M2、AMA-M4、AMA-M9的靶抗原丙酮酸脱氢酶、亚硫酸盐氧化酶、糖原磷酸化酶包被于检测膜条上,加样、温育、冲洗,待膜条彻底干燥后判断结果,具体操作参照说明书。

1.2.2 全自动生化分析仪: 检测ALP、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天

冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)A、IgG、IgM等。

统计学处理 采用SPSS21.0统计学软件分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料采用*t*检验,符合正态分布且方差齐性的数据,采用AVONA进行比较。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组研究对象AMA亚型检出率 斑点法检测PBC组抗M2抗体、抗M4抗体、抗M9抗体阳性率分别为63.8%、38.9%、22.2%,抗M2和M4抗体同时阳性为30.6%,抗M2和M9抗体同时阳性为25.0%,抗M2、M4和M9抗体同时阳性为16.7%; PBC组检出率均明显高于正常组和非PBC组,差异有统计学意义(*P*<0.05,表1)。

2.2 3组研究对象肝功能指标变化比较 与正常组比较,非PBC组 and PBC组患者肝功能指标变化均不同程度增高,且PBC患者增高明显于非PBC患者,差异有统计学意义(*P*<0.05,表2)。

2.3 3组研究对象免疫学指标变化比较 与正常组比较,非PBC组 and PBC组患者免疫学指标均不同程度增高,且PBC组比非PBC组明显增高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。而补体C3、C4在3组间均无明显差异(*P*>0.05,表3)。

应用要点

通过检测AMA抗体及其亚型对于诊断PBC和评估PBC病情有较好的临床实际意义。

表 3 3组研究对象肝功能指标变化比较 (mean±SD)

分组	n	IgG(g/L)	IgA(mg/L)	IgM(g/L)	C3(ng/mL)	C4(ng/mL)
正常组	70	8.54±2.34	1503.58±371.9	1.87±0.64	99.24±4.62	14.87±5.01
非PBC组	88	12.45±3.46 <sup>a</sup>	2845.92±482.7 <sup>a</sup>	2.93±0.95 <sup>a</sup>	101.36±4.74	15.02±5.14
PBC组	72	18.05±4.63 <sup>bc</sup>	3682.84±572.3 <sup>bc</sup>	3.87±1.23 <sup>bc</sup>	105.87±4.93	15.14±5.21

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 正常组; <sup>b</sup> $P<0.05$  vs 非PBC组. Ig: 免疫球蛋白; PBC: 原发性胆汁性肝硬化。

#### □ 同行评价

本文的设计涉及PBC的临床诊断及病情评估, 内容较重要, 实验设计也具有一定的新颖性和先进性, 统计信息可靠、有意义, 参考文献引用较适当, 对临床工作有一定的指导价值。

### 3 讨论

PBC是一种由免疫损害介导的慢性进展性自身免疫性肝病, 最终导致肝硬化和器官衰竭。国内对PBC的重视程度不够, 在早期得不到准确的诊断和治疗, 容易延误病情。近年来, 随着对PBC疾病的不断认识和诊疗技术提高, 该病的检出率逐渐增多。AMA是PBC患者的特异性抗体, 其有9个亚型, 其中AMA-M2特异性最高, 因此, 对PBC患者AMA以及AMA-M2抗体的检测对PBC的诊断有重要意义<sup>[6,7]</sup>。本研究结果表明, 与正常组和非PBC组, PBC患者抗M2抗体、抗M4抗体、抗M9抗体阳性率均增高( $P<0.05$ )。说明抗M2、M4和M9抗体在PBC患者中均升高, 其中尤以AMA-M2最高, 可作为实验室诊断PBC的特异性指标。本研究抗M2和M4抗体同时阳性为30.6%, 抗M2和M9抗体同时阳性为25.0%, 抗M2、M4和M9抗体同时阳性为16.7%。研究报道<sup>[8-10]</sup>, 抗M4抗体阳性表明患者病情较重, 病情多处于进展期, 抗M9抗体阳性表明多处于发病初期<sup>[11,12]</sup>。有报道<sup>[13]</sup>表明, AMA-M4和M9抗体对评估PBC的病情有重要意义, 可见AMA亚型的表达与PBC患者的病情进展有一定的关系。

本研究结果表明, PBC组患者与正常组和非PBC组比较, 肝功能和免疫学指标明显升高, 可见肝脏有明显损伤表现( $P<0.05$ )。PBC最突出表现是ALP升高, 可达正常3-4倍, 多可见于疾病早期。而ALT和AST均不同程度升高, 且AST/ALT $\geq 1$ , 说明PBC患者肝损伤以肝内胆汁淤积为主, 肝细胞损害较轻<sup>[14]</sup>。PBC患者TBIL升高, 且TBIL升高明显, 说明胆汁淤积的敏感性高于胆红素。另外PBC患者中有IgG、IgM、IgA的升高, 其是诊断PBC最突出的免疫学指标和诊断方法, 敏感性和特异性均超过90%<sup>[15]</sup>。

总之, AMA抗体的检测对诊断PBC有重要

价值, 其肝功能和免疫学指标的变化对PBC患者的病情评估有重要意义。

### 4 参考文献

- 王明珠, 张华, 叶震璇, 杨必伟, 何宇晴. 原发性胆汁性肝硬化31例抗线粒体抗体和抗核抗体检测结果分析. 贵州医药 2015; 39: 356-357
- 曹长春. 自身抗体联合检测在原发性胆汁性肝硬化诊断中的意义. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 178-180
- 王琳, 徐娇, 高倩. 30例原发性胆汁性肝硬化临床及病理学特点观察. 中国实用医药 2015; 10: 33-34
- 郝建宏, 郝海燕, 胡忆玲. 94例原发性胆汁性肝硬化临床特征分析. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 352-353
- Silveira MG, Brunt EM, Heathcote J, Gores GJ, Lindor KD, Mayo MJ. American Association for the Study of Liver Diseases endpoints conference: design and endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52: 349-359 [PMID: 20578151 DOI: 10.1002/hep.23637]
- Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 303-330 [PMID: 23347352 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164014]
- Liaskou E, Hirschfield GM, Gershwin ME. Mechanisms of tissue injury in autoimmune liver diseases. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 553-568 [PMID: 25082647 DOI: 10.1007/s00281-014-0439-3]
- Wang L, Wang FS, Chang C, Gershwin ME. Breach of tolerance: primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 297-317 [PMID: 25057953 DOI: 10.1055/s-0034-1383729]
- Li Y, Wang W, Tang L, He X, Yan X, Zhang X, Zhu Y, Sun J, Shi Y, Ma X, Mackay IR, Gershwin ME, Han Y, Hou J. Chemokine (C-X-C motif) ligand 13 promotes intrahepatic chemokine (C-X-C motif) receptor 5+ lymphocyte homing and aberrant B-cell immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61: 1998-2007 [PMID: 25627620 DOI: 10.1002/hep.27725]
- Yang Z, Liang Y, Qin B, Li C, Zhong R. Clinical significance of conventional serum autoantibodies for various liver diseases in a Chinese population. *Clin Biochem* 2012; 45: 203-206 [PMID: 21933666 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.08.1146]
- 彭雪莲, 史静, 邹麟, 董剑, 王丹. 58例抗线粒体抗体M2亚型阳性患者检测结果分析. 检验医学与临床 2016; 13: 8-10
- 陈刚. 原发性胆汁性肝硬化患者临床特征及预后的分析研究. 合肥: 安徽医科大学, 2016
- 钱晶晶, 王立蓉. 原发性胆汁性肝硬化24例临床分析. 蚌埠医学院学报 2015; 40: 1689-1691

14 王海霞, 张彩彩, 宋其双. 原发性胆汁性肝硬化44例临床和免疫学及病理学特征分析. 中国临床新医学 2016; 9: 876-879

15 Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53-61 [PMID: 12853201 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13808-1]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审阅过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

