

◇ 经验与体会 ◇

抗 gp210 抗体的表达与原发性胆汁性肝硬化关系的临床研究

陈 刚, 许建明

摘要 收集 108 例原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者,根据抗 gp210 抗体表达情况分成抗 gp210 抗体阳性组和抗 gp210 抗体阴性组。分析两组间与 PBC 临床表现、肝生化指标及其肝功能状态的关系。结果显示抗 gp210 抗体阳性率为 44.4% (48/108), 16 例 AMA-M2 阴性的 PBC 患者中有 9 例 (56.2%) 抗 gp210 抗体阳性。黄疸、乏力的出现与抗 gp210 抗体的表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。抗 gp210 抗体阳性组总胆红素、直接胆红素水平明显高于阴性组 ($P < 0.05$)。Mayo 评分高于阴性组 ($P < 0.05$)。

关键词 原发性胆汁性肝硬化; 抗 gp210 抗体; 临床指标; 相关性

中图分类号 R 575.22

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)12-1819-03

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种免疫介导以肝内胆管进行性破坏、慢性胆汁淤积、门脉炎症和纤维化为特点的自身免疫性肝病,最终可导致肝硬化和肝衰竭^[1]。由于 PBC 发病较隐匿,早期可无相应症状出现或者有症状但抗线粒体抗体-M2 亚型(subtype of anti-mitochondria antibody M2, AMA-M2)阴性,给 PBC 的诊断带来较大困难。目前认为,检测抗 gp210 抗体对 AMA-M2 阴性或缺乏一般临床特征的 PBC 确诊、病情监测以及预后评估具有重要意义^[2],但需要临床实践验证其临床应用价值。该研究旨在探讨抗 gp210 抗体对于 PBC 诊断及病情评估的临床价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2009~2013 年间我院收治的 108 例 PBC 患者。其中男 17 例,女 91 例,男:女 1.0:5.4,年龄 30~85 (56.6 ± 10.9) 岁。根据 2009 年美国肝病学会诊断标准,符合以下 3 项主要临床

特征中的至少 2 项者诊断为 PBC: ① 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) > 2 倍正常值上限或谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) > 5 倍正常值上限; ② AMA-M2 阳性; ③ 特征性小胆管损害的病理学改变(非化脓性破坏性胆管炎以及小叶间胆管破坏)^[3]。同时排除合并乙型、丙型或丁型肝炎病毒感染、酒精性、药物性肝病及 PBC/AIH 同时存在的重叠综合征等。其中,16 例 AMA-M2 阴性患者,经肝穿病理证实为 PBC。

1.2 研究方法 制作统一的病例登记表,包括一般情况(年龄和性别)及主要临床表现(乏力、纳差、瘙痒、腹胀、水肿情况等)、实验室指标[白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALP、GGT、抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)、AMA-M2、抗 gp210 抗体、抗 SP100 抗体等],并对所有患者进行 Mayo 评分与 Child 评分。Mayo 评分计算公式^[4]: $R = 0.871 \times \ln 0.058 \times \text{胆红素}(\mu\text{mol/L}) - 2.53 \times \ln 0.1 \times \text{白蛋白}(\text{g/L}) + 0.039 \times \text{年龄}(\text{岁}) + 2.38 \times \ln \text{凝血酶原时间}(\text{s}) + 0.859 \times (\text{水肿程度计分})$ (无水腫者计 0 分; 存在水肿、应用利尿剂可缓解者计 0.5 分; 存在水肿、应用利尿剂不缓解者计 1 分)。根据抗 gp210 抗体表达情况分成抗 gp210 抗体阳性组和抗 gp210 抗体阴性组。统计分两组间与 PBC 临床表现、实验室指标及其肝功能状态的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间计量资料采用成组 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 抗 gp210 抗体表达的情况 108 例 PBC 患者中,48 例 (44.4%) 抗 gp210 抗体阳性,60 例 (55.6%) 抗 gp210 抗体阴性。阳性组与阴性组在性别和年龄方面比较差异均无统计学意义。

2.2 抗 gp210 抗体的表达与自身免疫指标的关系

2014-07-10 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81070337)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院消化内科,合肥 230022

作者简介: 陈 刚,男,硕士研究生;

许建明,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-

mail: xujm1017@163.com

抗 gp210 抗体阳性组 AMA-M2 检出率低于阴性组,差异无统计学意义。16 例 AMA-M2 阴性的患者中有 9 例(56.2%) 抗 gp210 抗体阳性,抗 SP100 与 ANA 的检出率差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 抗 gp210 抗体阳性组与阴性组的自身抗体比较 [n(%)]

组别	n	AMA-M2 阳性	抗 SP100 抗体阳性	ANA 阳性
阳性	48	39(81.3)	0(0.0)	46(95.8)
阴性	60	53(88.3)	5(8.3)	54(90.0)

2.3 抗 gp210 抗体的表达与 PBC 主要临床表现的关系 与抗 gp210 抗体阴性组比较,抗 gp210 抗体阳性组黄疸、乏力病例数较多 (P < 0.05),而纳差、瘙痒症状在两组间差异无统计学意义。见图 1。

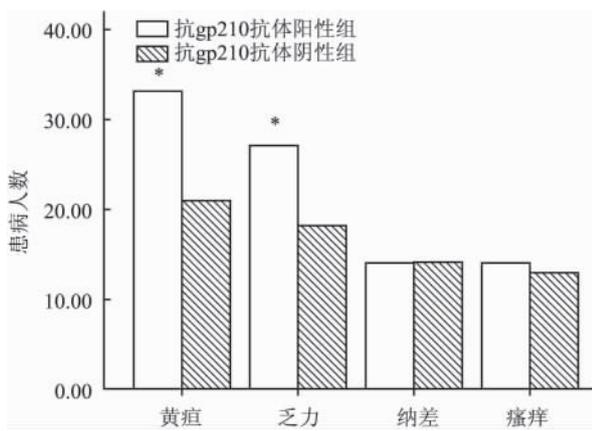


图 1 抗 gp210 抗体的表达与主要临床表现的关系 与抗 gp210 抗体阴性组比较: * P < 0.05

2.4 抗 gp210 抗体的表达与肝脏生化指标的关系 抗 gp210 抗体阳性组的血清胆红素水平(包括 TBIL 和 DBIL 水平) 明显高于抗 gp210 抗体阴性组 (P < 0.05)。抗 gp210 抗体阳性组的球蛋白(globulin, GLO)、ALT、AST、ALP、GGT 平均水平均高于阴性组,阳性组 ALB 水平均低于阴性组,但两组间的差异均无统计学意义。见表 2。

表 2 抗 gp210 抗体肝脏生化指标的关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床指标	阳性组 (n = 48)	阴性组 (n = 60)	t 值	P 值
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	106.1 \pm 116.8	59.8 \pm 90.6	2.32	< 0.05
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	78.9 \pm 89.2	43.1 \pm 78.3	2.23	< 0.05
GLO(g/L)	38.7 \pm 11.5	36.0 \pm 9.2	1.35	> 0.05
AST(U/L)	135.5 \pm 145.2	97.0 \pm 77.8	1.76	> 0.05
ALT(U/L)	117.3 \pm 158.1	74.2 \pm 69.5	1.89	> 0.05
ALB(g/L)	33.9 \pm 6.6	33.8 \pm 6.2	0.08	> 0.05
ALP(U/L)	381.8 \pm 253.8	359.8 \pm 242.9	0.46	> 0.05
GGT(U/L)	372.7 \pm 368.2	333.5 \pm 318.1	0.59	> 0.05

2.5 抗 gp210 抗体表达与 Mayo 评分、Child 评分的关系 与阴性组比较,抗 gp210 抗体阳性组 Child 评分差异无统计学意义(抗 gp210 抗体阳性组与阴性组的 Child 分值分别为 7.6 \pm 2.8 和 7.0 \pm 1.9, t = 11.50, P > 0.05),但抗 gp210 抗体阳性组的 Mayo 评分高于阴性组 (抗 gp210 抗体阳性组与阴性组的 Mayo 分值分别是 6.7 \pm 1.9、6.0 \pm 1.5, t = 2.02, P < 0.05)。

3 讨论

PBC 是自身免疫性肝病中的一种,中年女性好发,起病通常隐匿缓慢,早期诊断较为困难,特别是对 AMA-M2 阴性的 PBC 患者。虽然肝穿刺活检是确诊 PBC 的金标准,但因其有创性,患者的接受度较低,从而限制了其应用。PBC 患者血清中 AMA-M2 是诊断 PBC 的特异性抗体,敏感性达 90%,但仍有 10% 的 PBC 患者 AMA-M2 抗体阴性^[5]。因此,AMA-M2 对 PBC 的诊断有一定的局限性。本研究结果显示,抗 gp210 抗体阳性率为 44.4%,高于国外报道^[6-8]。本研究显示 16 例 AMA-M2 阴性的 PBC 患者中有 9 例(56.2%) 抗 gp210 抗体阳性,与研究^[9] 结果相近,提示抗 gp210 抗体可能是协助诊断 PBC 有价值的指标。

乏力是 PBC 患者最常见症状,PBC 患者乏力症状的出现严重影响生活质量,同时还提示对熊去氧胆酸疗效较差,并且容易进展为肝硬化阶段及其相应并发症^[10]。PBC 患者出现黄疸提示肝功能较差,病情较重。而皮肤瘙痒和纳差与 PBC 预后关联度较差。本研究显示,抗 gp210 抗体阳性组的患者出现黄疸和乏力表现较阴性组多,提示抗 gp210 抗体阳性的预后价值与 PBC 预后不良的临床表现相关。

有研究^[7] 显示,抗 gp210 抗体的表达可能与 PBC 病情的严重程度相关,抗 gp210 抗体阳性是进展为肝衰竭的危险因素。Muratori et al^[6] 研究发现,抗 gp210 抗体阳性组患者的 TBIL、DBIL、GGT、ALT 水平均高于阴性组,ALB 水平低于阴性组,Mayo 评分高于阴性组。本研究结果显示,抗 gp210 抗体阳性的 PBC 患者 TBIL 和 DBIL 平均水平明显高于抗 gp210 阴性组,差异有统计学意义,表明抗 gp210 抗体的表达与 PBC 患者的肝生化指标有关。

在本研究中,与抗 gp210 抗体阴性组比较,抗 gp210 抗体阳性组 Child 评分无明显升高,但抗 gp210 抗体阳性组 Mayo 评分较阴性组明显升高。

考虑原因如下: Child 评分不能评价显著的实验室异常、未能对指标分配正确的权重,同时对于病情多变的患者评估判断能力低下及肝硬化病因的不同所导致^[11],而 Mayo 评分为具有客观性及连续性,其评分为连续数值且 Mayo 评分中的指标有适当的权重,能较灵敏的反映 PBC 患者病情变化,同时,在疾病的不同阶段可反复测定比较,因此是一个可靠的预测 PBC 患者预后的方法^[12]。

综上所述,血清抗 gp210 抗体不仅可以辅助 AMA-M2 阴性 PBC 患者的早期诊断,还有助于病情评估与预后分析,是具有临床应用价值的检测指标。

参考文献

- [1] Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Primary biliary cirrhosis [J]. *Lancet*, 2011, 377(9777): 1600-9.
- [2] Miyachi K, Hankins RW, Matsushima H, et al. Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study [J]. *Autoimmun*, 2003, 20(3): 247-54.
- [3] Lindor KD. Primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 291-308.
- [4] Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making [J]. *Hepatology*, 1989, 10(1): 1-7.
- [5] 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): 1090-5.
- [6] 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): 431-7.
- [7] Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2007, 45(1): 118-27.
- [8] Worman HJ. Nuclear envelope protein autoantigens in primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(3): 406-11.
- [9] Bandin O, Courvalin JC, Poupon R, et al. Specificity and sensitivity of GP210 autoantibodies detected using an enzyme-linked immunosorbent assay and a synthetic polypeptide in the diagnosis of primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 1996, 23(5): 1020-102.
- [10] Quarneri C, Muratori P, Lalanne C, et al. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2014: [Epub ahead of print].
- [11] 李琴, 王宝恩, 贾继东. 肝功能分级的演变及特点. 从 Child 到 MELD [J]. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12(5): 319-20.
- [12] 邵文革, 赵彩彦, 王亚东. 原发性胆汁性肝硬化 Mayo 评分与 Child 分级评估分析 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(14): 2788-9.

Clinical study on the correlation between the expression of anti-gp210 antibody and primary biliary cirrhosis

Chen Gang, Xu Jianming

(Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract 108 cases of PBC patients who were treated in our hospital. According to the expression of anti-gp210 antibody, those patients were divided into positive anti-gp210 antibody group and negative group. Statistical analysis was performed to investigate the correlation between the expression of anti-gp210 antibody and with PBC clinical manifestations, liver, biochemical test and liver function between the two groups. In 108 patients of PBC, the positive rate of anti-gp210 antibody was 44.4%, whereas 9 patients showed positive anti-gp210 antibody among 16 PBC cases with negative AMA-M2 (56.2%). The expression of anti-gp210 antibody with the appearance of jaundice and fatigue had statistical significance ($P < 0.05$). In anti-gp210 antibody positive group, the mean levels of serum TBIL, DBIL and Mayo score were higher than that in anti-gp210 antibody negative group ($P < 0.05$). It demonstrates that the anti-gp210 antibody in serum can not only help early diagnosis of AMA-M2 negative PBC cases, but also be helpful for clinical assessment and prognosis. It indicates that anti-gp210 antibody has a clinical application value in PBC.

Key words primary biliary cirrhosis; anti-gp210 antibody; clinical study; correlation