

· 自身免疫性肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH251117

## 不同自身抗体阳性的原发性胆汁性胆管炎患者预后差异及影响因素分析

李 玉<sup>1</sup>, 张耀武<sup>2</sup>, 李锦钰<sup>1</sup>, 张 野<sup>3</sup>

1 山西医科大学汾阳学院, 山西 汾阳 032200

2 山西省汾阳医院感染性疾病科, 山西 汾阳 032200

3 空军军医大学唐都医院传染病科, 西安 710038

通信作者: 张耀武, zyw5680@126.com (ORCID: 0009-0008-1165-5922)

**摘要:** **目的** 探讨不同自身抗体阳性的原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者预后差异及不良预后危险因素, 以实现早期有效干预。**方法** 选取2018年1月—2023年12月于山西省汾阳医院首次确诊为PBC的患者141例, 分为抗线粒体抗体M2亚型(AMA-M2)单阳性组(A组)80例、AMA-M2与抗gp210抗体双阳性组(B组)36例、AMA-M2与抗sp100抗体双阳性组(C组)25例, 比较3组间的一般资料、实验室指标及预后差异。预后评价采用Globe评分, Globe评分<0.3且确诊时无肝硬化为预后良好, Globe评分≥0.3或确诊时合并肝硬化则为预后不良。正态分布的计量资料多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用LSD-*t*检验; 非正态分布的计量资料多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验, 进一步两两比较采用Dunn's多重检验。计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用单因素和多因素Logistic回归分析影响PBC患者的预后因素, 并绘制受试者操作特征曲线(ROC曲线), 计算曲线下面积(AUC)。**结果** B、C组男性患者占比、肝硬化检出率、ALT、TBil和ALP水平均高于A组, PLT和Alb水平均低于A组, 差异均有统计学意义(*P*值均<0.05)。基于熊去氧胆酸(UDCA)治疗1年后的相关指标计算Globe评分, 结果显示, 3组患者预后存在显著差异(*P*<0.001), 其中B、C组Globe评分≥0.3的患者比例均显著高于A组(*P*值均<0.05); UDCA应答效果分析表明, B、C组应答不佳率明显高于A组(*P*值均<0.05)。单因素Logistic回归分析结果显示, 抗gp210抗体、抗sp100抗体、UDCA应答效果、PLT、Alb、ALT、TBil和ALP与PBC患者预后相关(*P*值均<0.05)。将符合条件的变量均纳入多因素Logistic回归分析, 结果显示, 抗gp210抗体(*OR*=4.959, 95%*CI*: 1.112~22.122, *P*=0.036)、抗sp100抗体(*OR*=21.666, 95%*CI*: 1.542~304.449, *P*=0.023)、Alb(*OR*=0.899, 95%*CI*: 0.814~0.994, *P*=0.038)、PLT(*OR*=0.974, 95%*CI*: 0.963~0.985, *P*<0.001)及UDCA应答效果(*OR*=10.275, 95%*CI*: 1.047~100.831, *P*=0.046)是PBC患者预后的独立影响因素。ROC曲线结果显示, PLT对PBC患者预后预测效能最佳(AUC=0.824), 敏感度和特异度分别为85.7%和71.7%。**结论** AMA-M2与抗gp210抗体双阳性和AMA-M2与抗sp100抗体双阳性的PBC患者预后更差, 且UDCA应答不佳率更高。此外, 抗gp210抗体阳性、抗sp100抗体阳性、血小板降低、低白蛋白血症及UDCA应答不佳均提示不良临床预后。

**关键词:** 原发性胆汁性胆管炎; 自身抗体; 预后**基金项目:** 山西省卫生健康委科研项目(2023XG112)

### Prognostic differences between primary biliary cholangitis patients positive for different autoantibodies and related influencing factors

LI Yu<sup>1</sup>, ZHANG Yaowu<sup>2</sup>, LI Jinyu<sup>1</sup>, ZHANG Ye<sup>3</sup>

1. Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang, Shanxi 032200, China; 2. Department of Infectious Diseases, Fenyang Hospital of Shanxi Province, Fenyang, Shanxi 032200, China; 3. Department of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

Corresponding author: ZHANG Yaowu, zyw5680@126.com (ORCID: 0009-0008-1165-5922)

**Abstract: Objective** To investigate the prognostic differences between primary biliary cholangitis (PBC) patients positive for different autoantibodies and the risk factors for poor prognosis, and to facilitate early and effective intervention for PBC patients. **Methods** A total of 141 patients who were diagnosed with PBC for the first time in Fenyang Hospital of Shanxi Province from January 2018 to December 2023 were enrolled and divided into group A (80 patients positive for anti-mitochondrial antibody M2 [AMA-M2] alone), group B (36 patients positive for AMA-M2 and anti-gp210 antibody), and group C (25 patients positive for AMA-M2 and anti-sp100 antibody), and the three groups were compared in terms of general information, laboratory markers, and prognosis. The Globe score was used for prognostic evaluation, and a Globe score of  $<0.3$  and the absence of liver cirrhosis at the time of confirmed diagnosis were defined as good prognosis, while a Globe score of  $\geq 0.3$  or the presence of liver cirrhosis at the time of confirmed diagnosis were defined as poor prognosis. A one-way analysis of variance was used for comparison of normally distributed continuous data between multiple groups, and the least significant difference *t*-test was used for further comparison between two groups; the Kruskal-Wallis *H* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between multiple groups, and the Dunn's multiple test was used for further comparison between two groups; the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. The univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to investigate the influencing factors for the prognosis of PBC patients; the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted, and the area under the ROC curve (AUC) was calculated. **Results** Compared with group A, groups B and C had a significantly higher proportion of male patients, a significantly higher detection rate of liver cirrhosis, significantly higher levels of ALT, TBil, and ALP, and significantly lower levels of PLT and Alb (all  $P < 0.05$ ). The Globe score was calculated based on related indicators after treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) for 1 year, and the results showed that there was a significant difference in prognosis between the three groups ( $P < 0.001$ ), and compared with group A, groups B and C had a significantly higher proportion of patients with a Globe score of  $\geq 0.3$  ( $P < 0.05$ ) and a significantly higher rate of suboptimal response to UDCA ( $P < 0.05$ ). The univariate Logistic regression analysis showed that anti-gp210 antibody, anti-sp100 antibody, UDCA response, PLT, Alb, ALT, TBil, and ALP were associated with the prognosis of PBC patients (all  $P < 0.05$ ). The variables meeting related conditions were included in the multivariate Logistic regression analysis, and the results showed that anti-gp210 antibody (odds ratio [OR] = 4.959, 95% confidence interval [CI]: 1.112—22.122,  $P = 0.036$ ), anti-sp100 antibody (OR = 21.666, 95% CI: 1.542—304.449,  $P = 0.023$ ), Alb (OR = 0.899, 95% CI: 0.814—0.994,  $P = 0.038$ ), PLT (OR = 0.974, 95% CI: 0.963—0.985,  $P < 0.001$ ), and UDCA response (OR = 10.275, 95% CI: 1.047—100.831,  $P = 0.046$ ) were independent influencing factors for the prognosis of PBC patients. The ROC curve analysis showed that PLT had the best performance in predicting the prognosis of PBC patients, with an AUC of 0.824, a sensitivity of 85.7%, and a specificity of 71.7%. **Conclusion** Patients with dual positivity for AMA-M2 and anti-gp210 antibody, as well as those with dual positivity for AMA-M2 and anti-sp100 antibody, tend to have a poorer prognosis and a higher rate of suboptimal response to UDCA. Furthermore, positivity for anti-gp210 antibody, positivity for anti-sp100 antibody, thrombocytopenia, hypoalbuminemia, and suboptimal response to UDCA all indicate poor clinical prognosis.

**Key words:** Primary Biliary Cholangitis; Autoantibodies; Prognosis

**Research funding:** Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (2023XG112)

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种以胆汁淤积为特点的慢性自身免疫性肝病<sup>[1-2]</sup>,目前的一线治疗方案为口服熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)  $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。二线治疗包括奥贝胆酸、贝特类药物和临床试验治疗,可用于UDCA使用后ALP和/或DBil仍持续升高的患者<sup>[3-5]</sup>。抗线粒体抗体(antimitochondrial antibody, AMA)是诊断PBC的特异性标志物,此外,目前指南还将抗gp210抗体和抗sp100抗体纳入PBC的诊断标准<sup>[2]</sup>。虽然AMA的阳性表达与PBC诊断密切相关,但其与疾病严重程度及预后无明显相关性<sup>[6]</sup>。近年来,多项研究开始关注特异性抗核抗体亚型

在PBC预后评估中的潜在价值。研究显示,在充分考虑了其他基线决定因素及UDCA治疗应答等因素后,抗gp210抗体阳性表达仍与PBC患者初诊时的血清转氨酶水平、胆红素水平以及肝纤维化程度相关<sup>[7]</sup>。关于抗sp100抗体的临床意义存在地域异质性,西班牙的一项研究表明,该抗体阳性患者较阴性者通常会表现出更严重的临床症状和更差的预后<sup>[8]</sup>,但在日本的一项研究中,此结论并未得到支持<sup>[9]</sup>。值得注意的是,临床中常见患者同时存在多种抗体共表达现象,但这类患者的预后差异仍缺乏大样本的纵向研究数据。

Globe评分是由欧洲学者开发,现已广泛用于评估

PBC患者的远期预后,其阈值为0.3分,评分<0.3提示患者无移植生存率与健康人群无明显差异<sup>[10]</sup>。我国学者通过研究证实该评分在中国PBC患者中同样具有预测效力<sup>[11-12]</sup>。ALP<sub>1.67</sub>标准即UDCA规范治疗1年时ALP<1.67倍正常值上限(ULN)为治疗应答,否则为应答不佳,现也广泛用于国内外临床研究中<sup>[13-15]</sup>。本研究纳入明确诊断为PBC并规律接受UDCA治疗≥1年的初治患者,探讨与PBC预后相关的危险因素,并分析了3种临床常见抗体阳性组合的PBC患者预后差异。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月—2023年12月于山西省汾阳医院就诊,并在首次确诊后即开始规律服用UDCA 13~15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>治疗≥1年的初治PBC患者。纳入标准:(1)PBC诊断符合《原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)》<sup>[2]</sup>; (2)入组前未使用UDCA治疗; (3)具有完整基线及至少1年随访资料,对于资料存疑的患者,进行电话随访,确定是否规律用药。排除标准:(1)治疗不规范,未能规律服用UDCA者; (2)AMA-M2(抗线粒体抗体M2亚型)阴性及抗gp210抗体和抗sp100抗体双阳性者; (3)合并其他肝脏疾病,如病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病等; (4)存在机体免疫严重缺陷者,如恶性肿瘤、人类免疫缺陷病毒感染等; (5)肝功能反复异常,长期使用其他保肝药物者; (6)出现肝硬化失代偿事件; (7)加用二线药物,包括糖皮质激素、非诺贝特等治疗者。

1.2 资料收集 收集入组患者的性别、开始服用UDCA治疗时的年龄、初诊时的主要临床症状,有无肝硬化、糖尿病、高血压、其他自身免疫性疾病病史及基线实验室指标,以及UDCA规范治疗1年后的Alb、TBil、ALP及PLT等复测结果。

1.3 研究方法 抗体分组:A组,AMA-M2阳性,抗gp210抗体与抗sp100抗体均阴性;B组,AMA-M2与抗gp210抗体均阳性,抗sp100抗体阴性;C组,AMA-M2与抗sp100抗体均阳性,抗gp210抗体阴性。比较3组PBC患者的基线资料差异及预后差异。预后评价采用Globe评分<sup>[6]</sup>,计算方法:Globe评分=0.044 378×年龄<sub>0</sub>+0.939 82×ln(TBil<sub>12</sub>/ULN)+0.335 648×ln(ALP<sub>12</sub>/ULN)-2.266 708×[Alb<sub>12</sub>/LLN(正常值下限)]-0.002 581×PLT<sub>12</sub>(×10<sup>9</sup>/L)+1.216 865。下标0表示开始UDCA治疗时的年龄,下标12表示治疗1年后的检测结果。Globe评分<0.3且确诊PBC时无肝硬化为预后良好,Globe评分≥0.3或确诊PBC时合并肝硬化则为预后不良。UDCA应答效果评估:采

用ALP<sub>1.67</sub>标准<sup>[13]</sup>。

1.4 统计学方法 应用SPSS 27.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验,进一步两两比较采用Dunn's多重检验。计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用单因素和多因素Logistic回归分析影响PBC患者的预后因素,并绘制受试者操作特征曲线(ROC曲线),计算曲线下面积(AUC),AUC之间的比较采用Delong检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基线资料 共纳入患者141例,其中男29例(20.57%),女112例(79.43%),平均年龄(60.13±11.53)岁。A组80例(56.74%),B组36例(25.53%),C组25例(17.73%)。3组间性别比、肝硬化初诊比例、PLT、Alb、ALT、TBil、ALP、IgA比较,差异均有统计学意义( $P$ 值均<0.05),其中B、C组男性患者占比、肝硬化检出率、ALT、TBil和ALP水平均明显高于A组( $P$ 值均<0.05),PLT和Alb水平均显著低于A组( $P$ 值均<0.05);A组患者IgA水平明显低于B组( $P<0.05$ )。余基线资料3组间比较,差异均无统计学意义( $P$ 值均>0.05)(表1)。

2.2 单因素和多因素Logistic回归分析 单因素Logistic回归分析结果显示,抗gp210抗体、抗sp100抗体、UDCA应答效果、PLT、Alb、ALT、TBil和ALP与PBC患者预后相关( $P$ 值均<0.05)(表2)。对单因素分析中具有统计学意义的变量进行共线性分析,结果显示所有变量容忍度(TOL)均>0.5,方差膨胀因子(VIF)均<2,表明不存在显著多重共线性。将符合条件的变量均纳入多因素Logistic回归分析,结果显示,抗gp210抗体、抗sp100抗体、Alb、PLT及UDCA应答效果是PBC患者预后的独立影响因素( $P$ 均值<0.05)。

2.3 预测效能分析 ROC曲线结果显示,PLT预测效能最佳(AUC=0.824),敏感度为85.7%,特异度为71.7%(表3,图1)。

2.4 预后差异及UDCA应答效果分析 基于UDCA治疗1年后的相关指标计算Globe评分,结果显示,3组患者预后存在显著差异( $P<0.001$ )(表4),其中B、C组Globe评分≥0.3的患者比例均显著高于A组( $\chi^2$ 值分别为9.002、8.357, $P$ 值分别为0.003、0.004);UDCA应答效果分析表明,B、C组应答不佳率明显高于A组( $\chi^2$ 值分别为4.286、4.486, $P$ 值分别为0.038、0.034)。

表1 3组PBC患者基线资料比较

Table 1 Comparisons of baseline characteristics among three groups of primary biliary cholangitis patients

项目	A组(n=80)	B组(n=36)	C组(n=25)	统计值	P值
性别[例(%)]				$\chi^2=10.420$	0.005
男	9(11.3)	13(36.1) <sup>1)</sup>	7(28.0) <sup>1)</sup>		
女	71(88.8)	23(63.9)	18(72.0)		
年龄(岁)	59.23±11.34	60.86±12.15	61.96±11.43	$F=1.018$	0.601
其他免疫性疾病[例(%)]	5(6.3)	7(19.4)	4(16.0)	$\chi^2=4.950$	0.084
症状[例(%)]					
乏力	6(7.5)	5(13.9)	3(12.0)	$\chi^2=1.279$	0.528
皮肤瘙痒	7(8.8)	4(11.1)	6(24.0)	$\chi^2=4.219$	0.121
尿黄/黄染	4(5.0)	2(5.6)	4(16.0)	$\chi^2=3.671$	0.160
消化道症状	3(3.8)	1(2.8)	2(8.0)	$\chi^2=1.103$	0.576
水肿/腹水	2(2.5)	3(8.3)	1(4.0)	$\chi^2=2.078$	0.354
肝硬化[例(%)]	19(23.8)	17(47.2) <sup>1)</sup>	12(48.0) <sup>1)</sup>	$\chi^2=8.728$	0.013
高血压[例(%)]	5(6.3)	4(11.1)	5(20.0)	$\chi^2=4.102$	0.129
糖尿病[例(%)]	10(12.5)	5(13.9)	7(28.0)	$\chi^2=3.583$	0.167
PLT( $\times 10^9/L$ )	173.00(99.00~243.00)	105.50(63.75~206.25) <sup>1)</sup>	104.00(80.50~114.50) <sup>1)</sup>	$H=17.205$	<0.001
PT(s)	12.30(11.50~13.00)	12.35(11.23~12.90)	13.50(11.15~14.55)	$H=2.866$	0.239
Alb(g/L)	39.39±5.39	33.35±5.79 <sup>1)</sup>	31.07±4.81 <sup>1)</sup>	$F=30.164$	<0.001
AST(U/L)	50.00(32.25~84.00)	40.50(22.25~69.75)	49.00(28.50~90.00)	$H=2.160$	0.340
ALT(U/L)	43.50(24.25~127.23)	111.00(51.00~159.25) <sup>1)</sup>	124.00(30.50~181.50) <sup>1)</sup>	$H=7.072$	0.029
TBil( $\mu\text{mol/L}$ )	17.35(11.75~25.98)	31.55(18.15~55.83) <sup>1)</sup>	28.10(14.75~45.45) <sup>1)</sup>	$H=14.433$	<0.001
ALP(U/L)	118.00(84.25~194.53)	233.50(124.50~348.75) <sup>1)</sup>	182.00(118.00~473.00) <sup>1)</sup>	$H=13.688$	0.001
GGT(U/L)	136.50(78.50~221.75)	194.50(93.00~680.50)	241.00(97.50~509.50)	$H=4.976$	0.083
IgG(g/L)	13.55(9.70~17.40)	13.30(10.65~14.88)	14.60(11.05~18.65)	$H=2.026$	0.363
IgA(g/L)	1.84(1.56~3.47)	3.46(2.59~3.61) <sup>1)</sup>	3.28(1.49~4.80)	$H=11.219$	0.004
IgM(g/L)	1.86(1.33~5.48)	2.57(1.89~4.10)	2.55(1.65~3.82)	$H=1.011$	0.603

注:与A组比较,1)P&lt;0.05。

表2 影响PBC患者预后的单因素和多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Univariate and multivariate logistic regression analysis of prognostic factors in PBC patients

项目	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值
抗gp210抗体	3.351	1.093~10.280	0.034	4.959	1.112~22.122	0.036
抗sp100抗体	4.572	1.020~20.495	0.047	21.666	1.542~304.449	0.023
UDCA应答效果	4.409	1.257~15.470	0.021	10.275	1.047~100.831	0.046
PLT( $\times 10^9/L$ )	0.978	0.970~0.986	<0.001	0.974	0.963~0.985	<0.001
PT(s)	1.224	0.914~1.640	0.176			
Alb(g/L)	1.006	1.001~1.012	0.032	0.899	0.814~0.994	0.038
AST(U/L)	1.005	0.998~1.013	0.182			
ALT(U/L)	0.908	0.849~0.971	0.005			
TBil( $\mu\text{mol/L}$ )	1.033	1.011~1.056	0.003			
ALP(U/L)	1.004	1.001~1.008	0.015			
GGT(U/L)	1.001	0.999~1.003	0.222			
IgG(g/L)	1.051	0.978~1.129	0.177			
IgM(g/L)	1.045	0.896~1.219	0.576			
IgA(g/L)	0.965	0.830~1.122	0.646			

表3 各指标预测PBC患者预后的效能分析

Table 3 Predictive performance of indicators for prognosis in PBC patients

指标	AUC	95%CI	P值	敏感度(%)	特异度(%)
抗gp210抗体阳性	0.594	0.491 ~ 0.696	0.097	88.6	30.2
抗sp100抗体阳性	0.580	0.477 ~ 0.682	0.157	94.3	21.7
UDCA 应答不佳	0.603	0.503 ~ 0.704	0.067	91.4	29.2
PLT	0.824	0.731 ~ 0.918	<0.001	85.7	71.7
Alb	0.686	0.585 ~ 0.788	0.001	71.4	64.2

表4 3组患者预后差异及UDCA 应答效果比较

Table 4 Comparison of prognostic differences and ursodeoxycholic acid response outcomes

项目	A组(n=80)	B组(n=36)	C组(n=25)	$\chi^2$ 值	P值
Globe 评分[例(%)]				15.023	<0.001
$\geq 0.3$	49(61.3)	32(88.9)	23(92.0)		
<0.3	31(38.8)	4(11.1)	2(8.0)		
UDCA 应答效果[例(%)]				6.306	0.043
应答佳	67(83.8)	24(66.7)	16(64.0)		
应答不佳	13(16.3)	12(33.3)	9(36.0)		

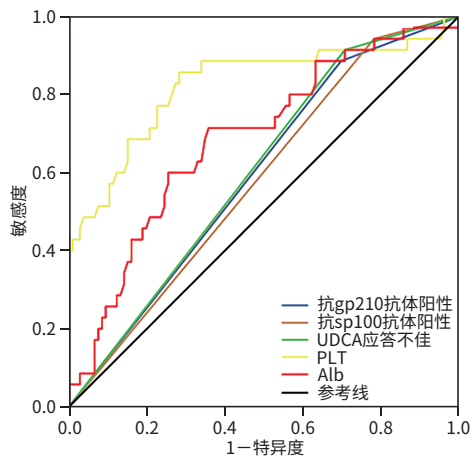


图1 不同指标预测PBC患者预后的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of different indicators for predicting prognosis in PBC patients

### 3 讨论

PBC是一种慢性免疫反应介导的肝脏疾病,其具有非化脓性破坏性胆管炎和胆管减少的特征<sup>[2,16-17]</sup>。目前,PBC的发病机制尚未完全阐明,现有研究表明其可能与遗传因素、环境因素、免疫调控异常、病毒及细菌感染、胆汁酸代谢紊乱等多种因素相关<sup>[1,17-18]</sup>。流行病学数据显示,PBC在中老年女性中的发病率显著高于男性<sup>[19-20]</sup>。本研究中,女性PBC患者共112例,占入组总人数的79.43%,男性患者29例,占20.57%,平均年龄(60.13±11.53)岁,该结果与现有文献报道的PBC好发于中老年女性的结论相一致。此外,本研究还发现AMA-M2与抗gp210抗体双阳性的PBC患者中男性比例较AMA-M2单阳性组更高,与既往研究提出的抗gp210抗

体阳性在男性患者中更为常见的结论相符<sup>[21]</sup>。

本研究在收集数据过程中发现AMA-M2阴性和抗gp210抗体与抗sp100抗体双阳性的患者占比极少,无法进行有效的统计学分析,故排除此部分患者,主要研究了PBC患者中较为常见的3种抗体阳性组合,后续研究拟将此类患者纳入分析,以期可以更准确地指导临床治疗。

Halder等<sup>[7]</sup>研究发现,抗gp210抗体阳性患者肝硬化发生率高于阴性者,并进一步指出抗sp100抗体阳性与疾病的严重程度及不良预后相关。本研究结果与前述发现相符。本研究数据显示,在首次诊断时,AMA-M2、抗gp210抗体双阳性与AMA-M2、抗sp100抗体双阳性的患者中肝硬化检出率较AMA-M2单阳性组更高。值得注意的是,双阳性组患者的肝功能损伤程度也更为严重。具体表现为:AMA-M2和抗gp210抗体双阳性组、AMA-M2和抗sp100抗体双阳性组的ALT、TBil及ALP水平显著高于AMA-M2单阳性组,而PLT和Alb水平显著低于AMA-M2单阳性组。尽管现有研究已证实抗gp210抗体、抗sp100抗体与PBC预后相关,但其导致肝细胞损伤的具体机制尚未完全明确,未来仍需进一步地深入研究,为PBC的精准诊疗提供理论依据。

本研究还发现PLT在PBC预后中具有最佳预测效能。既往研究显示,PLT是预测肝硬化的重要指标之一<sup>[22]</sup>,PLT降低不仅是预测PBC相关并发症的关键因素,也是影响PBC患者预后的危险因素<sup>[23]</sup>。本研究结果与上述结论一致。在临床中,可通过监测PLT水平,以及时了解疾病进展情况,为临床干预提供重要依据。

目前,PBC的临床诊断主要依赖于其特异性自身抗

体的检测,其中AMA尤其是其M2亚型具有较高的敏感度和特异度。此外,患者体内还可以检测到抗gp210抗体、抗sp100抗体等特异性抗核抗体,这些抗体同样对PBC的诊断具有重要价值<sup>[2,24-25]</sup>。绝大多数PBC患者均存在自身抗体的异常表达,临床上可表现为单独AMA-M2阳性,或多种自身抗体同时阳性。但关于不同自身抗体组合阳性表达的PBC患者的预后差异,目前相关文献报道较少。有研究显示,抗sp100抗体阳性的PBC患者较阴性患者通常表现出更严重的临床症状和更差的预后<sup>[8,26]</sup>。然而,此结论在不同人群中的普遍性尚未得到充分验证。本研究结果显示,AMA-M2和抗sp100抗体同时阳性的患者与AMA-M2单阳性组相比,预后不佳的患者比例更高,且多因素Logistic回归显示,抗sp100抗体阳性是PBC预后的独立危险因素,提示sp100抗体阳性的PBC患者预后较差。

既往研究已证实,抗gp210抗体的阳性表达与PBC患者的不良预后存在相关性<sup>[7]</sup>。本研究在多因素Logistic回归分析中也表明抗gp210抗体阳性与PBC预后相关,且AMA-M2与抗gp210抗体双阳性的患者预后显著差于AMA-M2单阳性组,与既往研究结果相符。但需要指出的是,在诊断效能的评估中,抗gp210抗体和抗sp100抗体的AUC均低于0.7,且特异度未达理想水平。其原因可能与样本量偏少有关,后续研究将通过扩大样本规模进行验证。

在UDCA应答效果方面,本研究发现AMA-M2单阳性的PBC患者相比于AMA-M2与抗gp210抗体双阳性组、AMA-M2与抗sp100抗体双阳性组表现出更高的UDCA应答率。既往研究表明,抗gp210抗体阳性患者UDCA治疗应答不佳的比例高于阴性患者<sup>[7]</sup>。类似的结果也被Nakamura等<sup>[27]</sup>所证实,其团队发现抗gp210抗体阳性的PBC患者在接受同等有效剂量的UDCA治疗后,ALP、ALT、IgM等生化指标的改善程度均低于抗gp210抗体阴性患者。但关于这种差异的潜在机制尚未完全阐明,有研究提示抗gp210抗体的阳性表达与更严重的胆汁淤积以及肝小叶炎症程度密切相关<sup>[9]</sup>,这可能是导致此类患者UDCA治疗应答不佳比例更高的重要原因。因此,建议在临床实践中对定期随访的PBC患者进行抗gp210抗体检测,并系统评估UDCA的治疗应答效果,以便及时调整治疗方案。

综上,本研究显示抗gp210抗体阳性、抗sp100抗体阳性、PLT、Alb及UDCA应答不佳均为PBC预后的独立影响因素。AMA-M2、抗gp210抗体双阳性和AMA-M2、抗

sp100抗体双阳性的PBC患者预后更差,且此类患者UDCA应答不佳率更高,提示抗sp100抗体阳性患者的预后不良风险与已明确预后不良的抗gp210抗体阳性患者相当。但本研究尚存在一定的局限性,例如研究的样本规模偏小可能影响统计效力,且回顾性研究存在无法避免的信息偏倚。未来将开展前瞻性研究动态监测UDCA服用剂量和疗程以及药物间的相互作用,拓展多中心队列研究来扩大样本覆盖范围,并深入探讨不同抗体阳性对预后影响的潜在机制,以增强研究结论的普适性和临床应用价值。

**伦理学声明:** 本研究方案于2025年1月7日经由山西省汾阳医院伦理委员会审批,批号:2025-0107。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 李玉负责研究实施,数据采集,论文撰写;张耀武负责研究设计、实施,数据采集、分析,论文修改、审阅;李锦钰负责研究实施,数据采集,论文修改;张野负责研究设计,数据分析,论文修改和审阅。

#### 参考文献:

- [1] SCHNABL B. PPAR agonists in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(9): 855-858. DOI: 10.1056/nejme2313802.
- [2] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021)[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(1): 35-41. 中华医学会肝病学会. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J]. *临床肝病杂志*, 2022, 38(1): 35-41.
- [3] HARMS MH, van BUUREN HR, CORPECHOT C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(2): 357-365. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.001.
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 145-172. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
- [5] YOU H, MA X, EFE C, et al. APASL clinical practice guidance: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(1): 1-23. DOI: 10.1007/s12072-021-10276-6.
- [6] ZANDANELL S, STRASSER M, FELDMAN A, et al. Similar clinical outcome of AMA immunoblot-M2-negative compared to immunoblot-positive subjects over six years of follow-up[J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(3): 291-298. DOI: 10.1080/00325481.2021.1885945.
- [7] HALDAR D, JANMOHAMED A, PLANT T, et al. Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Liver Int*, 2021, 41(3): 535-544. DOI: 10.1111/liv.14688.
- [8] REIG A, NORMAN GL, GARCIA M, et al. Novel anti-hexokinase 1 antibodies are associated with poor prognosis in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(10): 1634-1641. DOI: 10.14309/ajg.000000000000690.
- [9] 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): 118-127. DOI:

- 10.1002/hep.21472.
- [10] LAMMERS WJ, HIRSCHFIELD GM, CORPECHOT C, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1804-1812. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.061.
- [11] YANG F, YANG Y, WANG Q, et al. The risk predictive values of UK-PBC and GLOBE scoring system in Chinese patients with primary biliary cholangitis: The additional effect of anti-gp210[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(5): 733-743. DOI: 10.1111/apt.13927.
- [12] CHANG YH, WANG L, YUAN Z, et al. Application and evaluation of prognostic value of continuous scoring systems in different stages of primary biliary cholangitis patients in China[J]. *Int J Dig Dis*, 2019, 39(2): 102-110. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.02.008.  
常英昊, 王璐, 袁洲, 等. 连续预后评分系统在中国原发性胆汁性胆管炎不同分期患者中的应用及评价[J]. *国际消化病杂志*, 2019, 39(2): 102-110. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.02.008.
- [13] LAMMERS WJ, van BUUREN HR, HIRSCHFIELD GM, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: An international follow-up study[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6): 1338-1349. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.029.
- [14] HIRSCHFIELD GM, BEUERS U, KUPCINSKAS L, et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(2): 321-329. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.011.
- [15] NEVENS F, ANDREONE P, MAZZELLA G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7): 631-643. DOI: 10.1056/NEJMoa1509840.
- [16] TANAKA A, MA X, TAKAHASHI A, et al. Primary biliary cholangitis [J]. *Lancet*, 2024, 404(10457): 1053-1066. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01303-5.
- [17] HOURI I, HIRSCHFIELD GM. Primary biliary cholangitis: Pathophysiology[J]. *Clin Liver Dis*, 2024, 28(1): 79-92. DOI: 10.1016/j.cld.2023.06.006.
- [18] TANAKA A. Current understanding of primary biliary cholangitis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(1): 1-21. DOI: 10.3350/cmh.2020.0028.
- [19] SAKUGAWA H, NAKASONE H, NAKAYOSHI T, et al. Epidemiology of primary biliary cirrhosis among women with elevated gamma-glutamyl transpeptidase levels in Okinawa, Japan[J]. *Hepatol Res*, 2003, 26(4): 330-336. DOI: 10.1016/s1386-6346(03)00167-0.
- [20] LIU ZC, WANG ZL, ZHENG JR, et al. Prevalence of primary biliary cholangitis in the Chinese general population and its influencing factors: A systematic review[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(2): 325-332. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.011.
- 刘智成, 王资隆, 郑佳睿, 等. 我国一般人群原发性胆汁性胆管炎患病率及其影响因素的系统综述[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(2): 325-332. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.011.
- [21] HUANG CY, LIU YM, LIU H, et al. Study of clinical characteristics in patients with gp210 antibody-positive primary biliary cholangitis[J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30(4): 419-425. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210501-00216.  
黄春洋, 刘燕敏, 刘晖, 等. 抗gp210抗体阳性原发性胆汁性胆管炎患者临床特点研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(4): 419-425. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210501-00216.
- [22] WANG J, XIA J, YAN XM, et al. Plateletcrit as a potential index for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(6): 602-609. DOI: 10.1111/jvh.13264.
- [23] LIU YW, HAN K, LIU C, et al. Clinical characteristics and prognosis of concomitant primary biliary cholangitis and autoimmune diseases: A retrospective study[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 5557814. DOI: 10.1155/2021/5557814.
- [24] HU SL, ZHAO FR, HU Q, et al. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101916. DOI: 10.1371/journal.pone.0101916.
- [25] LINDOR KD, BOWLUS CL, 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. DOI: 10.1002/hep.30145.
- [26] MYTILINAIU 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. DOI: 10.1016/j.cca.2012.03.020.
- [27] NAKAMURA M, TAKII Y, ITO M, et al. Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis[J]. *J Autoimmun*, 2006, 26(2): 138-145. DOI: 10.1016/j.jaut.2005.10.007.

收稿日期: 2025-04-27; 录用日期: 2025-05-23

本文编辑: 葛俊

引证本文: LI Y, ZHANG YW, LI JY, et al. Prognostic differences between primary biliary cholangitis patients positive for different autoantibodies and related influencing factors[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(11): 2310-2316.  
李玉, 张耀武, 李锦钰, 等. 不同自身抗体阳性的原发性胆汁性胆管炎患者预后差异及影响因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(11): 2310-2316.