·自身免疫性肝病·

DOI：10.12449/JCH240910

抗线粒体抗体阴性与阳性原发性胆汁性胆管炎患者临床特征比较

乔可欣[1]，周桂琴[1]，刘亚兴[2]，冯 颖[1]，刘 尧[1]，李 斌[1]，王宪波[1]

1 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心，北京 100015

2 赤峰市中医蒙医医院综合内科，内蒙古 赤峰 024000

通信作者：周桂琴，zhouguiqin@ccmu.edu.cn（ORCID：0000-0002-1035-0181）

摘要：目的 对抗线粒体抗体（AMA）阴性与阳性原发性胆汁性胆管炎（PBC）患者免疫与生化指标进行分析，比较其临床特征的差异。**方法** 收集2013年1月—2022年12月就诊于首都医科大学附属北京地坛医院的PBC患者的临床资料，分为AMA阴性组（139例，24.5%）及AMA阳性组（428例，75.5%），以年龄及性别为匹配因素，匹配容差设置为0.06，进行1∶1倾向性评分匹配，分析入院时肝功能、凝血、免疫等指标，同时分析治疗6个月的肝功能等指标变化及治疗6、12个月时对于熊去氧胆酸（UDCA）的应答情况。符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组t检验；不符合正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U秩和检验。计数资料两组间比较采用χ^2检验。**结果** 倾向性评分匹配后AMA阴性及AMA阳性PBC患者各139例。AMA阴性组与阳性组入院时比较：AMA阴性组DBil、球蛋白（Glo）低于AMA阳性组，Alb、白蛋白/球蛋白（A/G）、前白蛋白（pre-A）、纤维蛋白原（FIB）高于AMA阳性组，差异均有统计学意义（P值均<0.05）。应用UDCA治疗6个月后，AMA阴性组与阳性组比较，Glo、pre-A水平差异均有统计学意义（P值均<0.05）。AMA阴性组与阳性组治疗6个月后pre-A较入院时均有上升，但上升程度不同，AMA阴性组上升更明显（U=41.00，P=0.015）。应用UDCA治疗6、12个月后，AMA阴性组和阳性组患者对UDCA治疗应答差异均无统计学意义（P值均>0.05）。**结论** 在年龄及性别匹配条件下，AMA阴性PBC患者相对AMA阳性患者，肝脏炎症损伤程度轻，经UDCA治疗后炎症改善更明显，肝脏合成能力改善更明显，对于UDCA应答显现更佳趋势。

关键词： 原发性胆汁性胆管炎；抗线粒体抗体；球蛋白；前白蛋白

基金项目： 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目（zyyzdxk-2023005）

Clinical features of primary biliary cholangitis patients with negative or positive anti-mitochondrial antibody: A comparative study

QIAO Kexin[1], *ZHOU Guiqin*[1], *LIU Yaxing*[2], *FENG Ying*[1], *LIU Yao*[1], *LI Bin*[1], *WANG Xianbo*[1]. (*1. Department of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Department of Comprehensive Internal Medicine, Chifeng Traditional Chinese Medicine and Mongolian Medicine Hospital, Chifeng, Inner Mongolia 024000, China*)

Corresponding author: ZHOU Guiqin, zhouguiqin@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-1035-0181)

Abstract: Objective To investigate the differences in clinical features between the primary biliary cholangitis (PBC) patients with negative or positive anti-mitochondrial antibody (AMA) by analyzing related immune and biochemical parameters. **Methods** This study was conducted among the patients who attended Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, from January 2013 to December 2022 and were diagnosed with PBC, and they were divided into AMA negative group with 139 patients (24.5%) and AMA positive group with 428 patients (75.5%). Propensity score matching at a ratio of 1∶1 was performed with age and sex as matching factors and a matching tolerance of 0.06. Liver function, coagulation, and immune parameters on admission were analyzed, as well as the changes in liver function and other indicators after 6 months of treatment and the response to ursodeoxycholic acid (UDCA) at 6 and 12 months of treatment. The independent-samples t test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the Mann-Whitney U rank sum test was used for comparison of non-normally

distributed continuous data between two groups; the chi-square test was used for comparison of categorical data between two groups. **Results** There were 139 AMA-negative PBC patients and 139 AMA-positive PBC patients after propensity score matching. Compared with the AMA positive group on admission, the AMA negative group had significantly lower levels of direct bilirubin and globulin (Glo) and significantly higher levels of albumin, albumin/globulin ratio, prealbumin, and fibrinogen (all $P<0.05$). After 6 months of UDCA treatment, there were significant differences in Glo and prealbumin between the AMA negative group and the AMA positive group ($P<0.05$). Both the AMA negative group and the AMA positive group had an increase in prealbumin after 6 months of treatment, and the AMA negative group had a significantly greater increase than the AMA positive group ($U=41.00$, $P=0.015$). After UDCA treatment for 6 and 12 months, there was no significant difference in treatment response to UDCA between the AMA negative group and the AMA positive group (all $P>0.05$). **Conclusion** After matching for age and sex, compared with the AMA-positive PBC patients, the AMA-negative PBC patients tend to have a milder degree of liver inflammation and damage, significantly greater improvements in inflammation and liver synthesis ability after UDCA treatment, and better response to UDCA.

Key words: Primary Biliary Cholangitis; Antimitochondrial Antibody; Globulin; Prealbumin

Research funding: National Administration of Traditional Chinese Medicine High Level Key Discipline Construction Project of Traditional Chinese Medicine (zyyzdxk-2023005)

原发性胆汁性胆管炎(PBC)又称原发性胆汁性肝硬化,是一种自身免疫性疾病,好发于中老年女性[1]。PBC发病隐匿,早期临床表现为瘙痒、乏力等,甚至无明显临床表现,常得不到及时诊断及治疗,最终导致肝纤维化及肝硬化,甚至死亡的发生[2]。抗线粒体抗体(anti mitochondrial antibody,AMA)是诊断PBC的一个特异性指标,共分为9个亚型(M1～M9),其中M2亚型诊断PBC的敏感度与特异度均>95%,具有重要诊断意义[3]。然而,5%～10%的患者中AMA显示为阴性[4]。对于AMA阴性患者的临床特点及预后仍缺少较为完善的研究。本研究通过回顾性对照分析AMA阴性及阳性PBC患者临床资料,以比较二者的临床特征差异及对于熊去氧胆酸(UDCA)的应答反应。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2013年1月—2022年12月就诊于首都医科大学附属北京地坛医院的PBC患者为研究对象。

1.2 PBC诊断标准 参照《原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南》[5],符合下列3个标准中的2项即可诊断为PBC:(1)存在胆汁淤积的生物化学证据(主要是ALP和GGT升高),且影像学检查排除了肝外或肝内大胆管梗阻;(2)AMA/AMA-M2阳性,或其他PBC特异性自身抗体(抗gp210抗体、抗sp100抗体)阳性;(3)组织学上有非化脓性破坏性胆管炎和小胆管破坏的证据。

UDCA应答标准:根据《原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南》[5],早期PBC(Ⅰ～Ⅱ期)患者采用巴黎Ⅱ标准(UDCA治疗1年,生化指标达到ALP<1.5×ULN、AST<1.5×ULN和TBil<17.1 μmol/L),晚期PBC(Ⅲ～Ⅳ期)患者采用巴黎Ⅰ标准(UDCA治疗1年,生化指标达到ALP<3×ULN、AST<2×ULN和TBil<17.1 μmol/L)。

1.3 排除标准 (1)合并其他肝病,如病毒性肝病、自身免疫性肝炎、药物性肝损伤等;(2)诊断为原发性肝癌或合并其他恶性肿瘤;(3)肝移植术后。

1.4 数据收集 纳入明确诊断为PBC并系统应用UDCA治疗的患者,UDCA剂量为13～15 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$,随访12个月,患者入组时、治疗3个月、治疗6个月、治疗12个月时进行相关检验及检查。详细记录患者的临床资料,包括性别、年龄、基础疾病、服药情况等一般情况,相关实验室指标以及随访至12个月患者的肝功能指标。实验室指标包括:血常规、肝功能、血脂系列、凝血系列、肿瘤标志物、肾功能及血氨、免疫学指标等。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,两组间比较采用成组t检验;不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25}～P_{75})$表示,两组间比较采用Mann-Whitney U秩和检验。计数资料两组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 倾向性评分匹配结果 纳入明确诊断为PBC患者567例。567例患者中AMA阳性(包括AMA、AMA-M2、AMA-M4、抗线粒体M2融合蛋白BPO抗体等免疫学指标阳性)428例,AMA阴性[包括AMA、AMA-M2、AMA-

M4、BPO等AMA免疫学指标阴性，gp210、sp100等抗核抗体（ANA）免疫学指标阳性的患者，或所有自身抗体阴性，但肝穿刺活检提示PBC及ALP、GGT等提示胆汁淤积的指标升高患者］139例（24.5%）。

以年龄及性别作为匹配因素进行1∶1倾向性评分匹配，设置匹配容差为0.06[6]，共匹配成功139对，AMA阴性及阳性PBC患者各139例。

2.2 两组患者一般资料比较 匹配队列平均年龄为（57.07±13.04）岁，以女性为主，共236例（84.9%）。匹配后两组患者性别、年龄比较，差异均无统计学意义（P值均>0.05）（表1），具有可比性。

表1 AMA阳性及AMA阴性组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between AMA (-) and AMA (+) groups of patients

指标	AMA阴性组（n=139）	AMA阳性组（n=139）	统计值	P值
性别［例（%）］			χ^2=0.112	0.867
男	20（14.4）	22（15.8）		
女	119（85.6）	117（84.2）		
年龄（岁）	55.67±13.13	58.47±12.85	t=0.728	0.074

2.3 两组患者基线实验室指标比较 以入院时第1次检测的肝功能、血常规、凝血系列、免疫学指标等临床数据作为基线数据，AMA阴性与AMA阳性组基线DBil、Alb、球蛋白（Glo）、白蛋白/球蛋白比（A/G）、前白蛋白（pre-A）、纤维蛋白原（FIB）水平比较差异均有统计学意义（P值均<0.05）（表2、3）。

2.4 治疗6个月后AMA阴性及阳性组患者肝功能指标比较 治疗6个月后，AMA阴性组Glo水平低于AMA阳性组、pre-A水平高于AMA阳性组，差异均有统计学意义（P值均<0.05）（表4）。

将两组患者治疗6个月后的肝功能指标与基线时作差值，对两组患者的肝功能指标变化值进行比较，AMA阴性组患者pre-A水平的升高较AMA阳性组患者显著，差异具有统计学意义（P<0.05）（表5）。

2.5 AMA阴性及AMA阳性组患者UDCA应答情况比较 随访患者至12个月，根据巴黎Ⅰ标准、巴黎Ⅱ标准统计AMA阴性及AMA阳性组患者在治疗6个月及12个月时对UDCA的应答例数。UDCA治疗6个月及12个月后，两组患者对UDCA应答差异均无统计学意义（P值均>0.05）（表6）。

3 讨论

PBC是一种慢性胆汁淤积性疾病，肝内胆汁淤积使肝细胞和胆管细胞对胆汁摄取、转运和排泄功能障碍，导致胆汁成分在血液中潴留[7]，引起胆红素的升高。研究[8]表明，PBC与自身免疫、遗传等因素有关。UDCA是治疗PBC的一线用药，但研究显示仅有60%左右的患者对其应答良好。PBC发病隐匿，目前尚无治愈的方式。因此，对于PBC患者，早期诊断尤为重要。既往对于PBC的研究多集中在应答方面，对于存在应答不佳的患者有很多治疗上的探索，但对于肝脏炎症反应以及治疗后炎症反应的改变是否与AMA阳性和阴性有关，既往研究不多，本文对此进行了探讨。

本研究采取回顾性病例对照分析，共纳入了567例PBC患者，其中AMA阴性患者139例，占全部患者例数的24.5%，与Li等[9]的研究相似。而后采用了倾向性评分匹配方法进行分析以提高研究结果的可靠性，匹配后，AMA阴性患者以女性为主（85.6%），平均年龄为55.67岁。AMA阴性组与阳性组入院肝功能比较：DBil和Glo水平较低，Alb、A/G、pre-A、FIB水平升高，差异均有统计学意义（P值均<0.05）。应用UDCA治疗6个月后AMA阴性组与阳性组比较，Glo和pre-A水平差异有统计学意义（P值均<0.05）。治疗6月后两组患者pre-A较入院时均有上升，但上升程度不同，AMA阴性组上升更明显，两组间差异有统计学意义（P<0.05）。以上结果显示，年龄及性别匹配条件下，AMA阴性PBC患者相对AMA阳性，肝脏炎症损伤程度轻，经UDCA治疗后炎症改善更明显，肝脏合成能力改善更明显，对于UDCA应答显现更佳趋势。

AMA阴性患者的肝脏炎症反应较轻，分析其可能的原因，PBC患者病理表现主要为慢性非化脓性破坏性胆管炎、旺炽性胆管病变，通常累及小叶间胆管，严重时可导致胆管缺失。刘红丽[10]研究发现，AMA阴性与阳性PBC患者的病理模式相似，均以淋巴细胞聚集且胆管损伤为主要病理模式，但AMA阴性PBC患者的胆管损伤轻于阳性患者，这可能是AMA阴性PBC患者肝脏炎症反应较轻的原因。此外，AMA识别细胞线粒体内膜中的一个酶家族，即2-氧乙酸脱氢酶复合物（2-OADC），丙酮酸脱氢酶复合体E2亚单位（PDC-E2）是其中一种主要的蛋白[11]。相关研究[12]发现，PDC-E2主要表达于肝内胆管上皮即肝细胞胞浆内，且在PBC AMA-M2阳性及AMA-M2阴性中的表达有明显区别。作为靶抗原，PDC-E2可以诱导胆管上皮自身免疫损伤，对胆管上皮细胞产生特异性破坏[13]。这可能也是AMA阳性PBC患者相对肝脏损伤较严重的原因。

表2 AMA阴性及AMA阳性组患者实验室指标比较

Table 2 Comparison of laboratory indicators between AMA (-) and AMA (+) groups of patients

实验室指标	AMA阴性组（n=139）	AMA阳性组（n=139）	统计值	P值
血常规				
WBC（×10^9/L）	4.29（3.08～5.92）	4.21（3.19～5.42）	U=91.00	0.654
NE（×10^9/L）	2.56（1.78～3.47）	2.42（1.68～3.43）	U=86.50	0.431
LY（×10^9/L）	1.22（0.84～1.66）	1.16（0.83～1.72）	U=91.50	0.952
RBC（×10^{12}/L）	3.81（3.24～4.29）	3.55（3.00～4.23）	U=80.50	0.080
Hb（g/L）	115.80（96.50～128.25）	111.00（93.00～124.23）	U=82.50	0.154
PLT（×10^9/L）	131.00（78.15～214.00）	125.00（80.00～208.10）	U=85.50	0.860
肝功能				
ALT（U/L）	39.55（22.13～67.05）	40.20（19.90～79.80）	U=89.00	0.581
AST（U/L）	50.20（29.20～93.60）	58.50（35.00～97.20）	U=82.00	0.114
TBil（μmol/L）	19.65（11.93～34.85）	24.80（13.80～56.40）	U=83.50	0.165
DBil（μmol/L）	8.45（4.73～22.40）	12.20（6.10～34.50）	U=78.50	0.032
Alb（g/L）	36.24±5.71	34.29±6.38	t=2.66	0.008
Glo（g/L）	30.90（27.43～36.45）	33.00（28.40～40.80）	U=72.50	0.002
A/G	1.20（1.00～1.40）	1.00（0.80～1.30）	U=65.50	<0.001
GGT（U/L）	112.80（56.38～250.10）	137.40（52.10～369.55）	U=79.00	0.277
ALP（U/L）	156.60（101.60～270.98）	161.60（107.85～312.15）	U=82.50	0.628
ChE（U/L）	4 766.50（3 175.00～7 496.75）	4 456.50（2 983.25～6 352.75）	U=81.00	0.197
TBA（μmol/L）	27.80（9.58～67.13）	31.40（10.05～86.95）	U=80.00	0.332
pre-A（mg/L）	99.50（70.00～153.10）	93.00（64.60～136.20）	U=67.50	0.003
血脂系列				
TCHO（mmol/L）	4.30（3.43～5.32）	4.25（3.37～5.59）	U=84.00	0.985
TG（mmol/L）	1.10（0.72～1.58）	1.05（0.65～1.62）	U=82.50	0.763
HDL-C（mmol/L）	1.10（0.70～1.34）	1.06（0.70～1.30）	U=78.50	0.669
LDL-C（mmol/L）	2.32（1.69～3.15）	2.38（1.67～2.98）	U=84.00	0.921
凝血系列				
PT（s）	11.65（10.98～13.20）	12.20（11.10～13.63）	U=80.00	0.202
PTA（%）	95.00（79.75～108.25）	88.00（75.00～103.00）	U=76.50	0.067
APTT（s）	32.33±4.16	33.10±3.65	t=1.09	0.279
FIB（g/L）	270.00（225.50～318.00）	239.00（189.00～304.00）	U=47.50	0.047
INR（s）	1.05（0.97～1.19）	1.07（0.98～1.21）	U=81.50	0.544
TT（s）	16.05（14.95～17.78）	16.75（15.63～18.38）	U=42.50	0.051
肿瘤标志物				
AFP（ng/mL）	2.70（2.00～3.90）	2.95（1.90～4.00）	U=83.50	0.970
CEA（ng/mL）	2.40（1.40～3.50）	2.40（1.60～3.60）	U=80.00	0.824
肾功能及血氨				
UREA（mmol/L）	4.69（3.79～6.43）	4.72（3.67～6.54）	U=86.00	0.534
Cr（μmol/L）	54.00（49.00～64.55）	57.00（49.60～65.50）	U=86.50	0.610
NH_3（mmol/L）	25.00（20.25～32.00）	26.00（20.25～33.75）	U=45.00	0.685

注：NE，中性粒细胞；LY，淋巴细胞；ChE，胆碱酯酶；TBA，胆汁酸；TCHO，总胆固醇；APTT，活化部分凝血活酶时间；INR，国际标准化比值；TT，凝血酶时间；CEA，癌胚抗原；UREA，血尿素氮；Cr，肌酐。

另一方面，Alb由肝实质细胞合成，主要作用为维持机体营养，可在一定程度上反映患者肝功能，占总蛋白的40%～60%，其血清含量是评估肝细胞蛋白质合成功能的灵敏指标[14]。Alb水平与肝硬化腹水的发生有显著关联。Glo由肝脏合成，能够敏感而特异地反映肝脏炎症及合成代谢功能。Glo水平的升高与肝功能受损的程度关系密切，与肝组织炎症活动度及肝细胞损伤程度呈正相关，同时还能反映肝组织的纤维化程度[15]。在肝

表3 AMA阴性及AMA阳性组患者免疫指标比较

Table 3 Comparison of immunological indicators between AMA (-) and AMA (+) groups of patients

指标	AMA阴性组（n=139）	AMA阳性组（n=139）	统计值	P值
IgA（g/L）	2.78（1.90～3.83）	2.86（1.81～3.93）	U=80.50	0.760
IgM（g/L）	2.15（1.20～3.39）	2.32（1.33～3.83）	U=72.00	0.074
补体C3	0.80（0.63～1.07）	0.84（0.59～1.07）	U=79.00	0.633
补体C4	0.17（0.12～0.21）	0.15（0.11～0.21）	U=76.50	0.312
ANA[例（%）]			χ^2=1.03	0.501
阴性	133（95.7）	136（97.8）		
阳性	6（4.3）	3（2.2）		
ACA[例（%）]			χ^2=0.08	0.886
阴性	107（77.0）	109（78.4）		
阳性	32（23.0）	30（21.6）		
抗SSA抗体[例（%）]			χ^2=1.53	0.289
阴性	117（84.2）	124（89.2）		
阳性	22（15.8）	15（10.8）		
抗SSB抗体[例（%）]			χ^2=0.30	0.785
阴性	131（94.2）	133（95.7）		
阳性	8（5.8）	6（4.3）		

注：ACA，抗心磷脂抗体。

表4 治疗6个月后AMA阴性及AMA阳性组患者肝功能指标比较

Table 4 Comparison of liver function indicators and changes between AMA (-) and AMA (+) groups of patients after 6 months of treatment

指标	AMA阴性组（n=139）	AMA阳性组（n=139）	统计值	P值
ALT（U/L）	22.15（12.10～39.10）	26.00（16.05～38.25）	U=126.50	0.324
AST（U/L）	33.50（24.20～59.68）	38.20（28.25～54.80）	U=133.50	0.570
TBil（μmol/L）	15.50（12.15～26.30）	21.35（10.83～30.75）	U=130.50	0.450
DBil（μmol/L）	7.50（5.25～10.85）	8.60（4.65～18.00）	U=124.00	0.328
Alb（g/L）	40.50（33.65～42.95）	38.70（32.03～44.63）	U=137.00	0.736
Glo（g/L）	32.92±5.88	35.63±6.20	t=2.27	0.023
A/G（g/L）	1.20（0.90～1.30）	1.10（0.90～1.30）	U=137.50	0.753
GGT（U/L）	56.70（23.50～114.85）	69.00（27.40～156.40）	U=125.00	0.525
ALP（U/L）	128.70（90.55～218.75）	145.50（95.50～198.10）	U=129.00	0.708
TBA（μmol/L）	28.20（12.30～59.00）	34.70（17.00～68.20）	U=117.50	0.268
pre-A（mg/L）	117.80（73.63～175.43）	102.65（73.93～166.78）	U=42.50	0.016

表5 治疗6个月后AMA阴性及AMA阳性组患者肝功能指标差值比较

Table 5 Comparison of liver function index differences between AMA negative and AMA positive groups after 6 months of treatment

指标	AMA阴性组（n=139）	AMA阳性组（n=139）	U值	P值
ALT（U/L）	−12.55（−42.40～0.73）	−11.00（−54.70～−0.70）	135.50	0.890
AST（U/L）	−12.20（−39.70～3.10）	−11.60（−71.20～1.80）	137.00	0.985
TBil（μmol/L）	−4.10（−17.40～−0.03）	−4.10（−12.25～1.75）	128.00	0.365
DBil（μmol/L）	−2.80（−11.95～0.15）	−1.80（−10.60～0.50）	126.50	0.600
Alb（g/L）	4.25（−0.20～7.10）	3.40（−0.70～7.60）	137.50	0.738
Glo（g/L）	0.56（−3.70～4.90）	0.20（−4.40～4.50）	135.00	0.880
A/G（g/L）	0.10（0.00～0.20）	0.00（−0.10～0.10）	119.50	0.237
GGT（U/L）	−22.80（−245.65～−0.05）	−23.90（−111.78～5.35）	97.00	0.198
ALP（U/L）	−28.85（−82.35～−2.03）	−14.70（−120.15～33.90）	98.30	0.236
TBA（μmol/L）	3.35（−29.93～12.43）	6.20（−18.13～26.00）	106.00	0.537
pre-A（mg/L）	18.00（−11.48～39.30）	8.70（−1.90～53.00）	41.00	0.015

表6 治疗6个月及12个月后AMA阴性及AMA阳性组患者UDCA应答情况比较

Table 6 Comparison of UDCA response cases between AMA (-) and AMA (+) groups of patients after 6 and 12 months of treatment

项目	治疗6个月					治疗12个月				
	总计（n=278）	AMA阴性（n=139）	AMA阳性（n=139）	χ^2值	P值	总计（n=278）	AMA阴性（n=139）	AMA阳性（n=139）	χ^2值	P值
UDCA应答[例(%)]	103(37.1)	57(41.0)	46(33.1)	1.866	0.172	110(39.6)	61(43.9)	49(35.3)	2.158	0.141
UDCA无应答[例(%)]	175(62.9)	82(59.0)	93(66.9)			168(60.4)	78(56.1)	90(64.7)		

功能不足、肝硬化病情危重时，因肝脏合成功能下降，常出现A/G下降，甚至出现A/G倒置[16]。相关研究[17]提示，A/G下降或倒置的出现对于肝纤维化及肝硬化具有一定的诊断价值。本研究中，AMA阴性PBC患者相较于AMA阳性，Alb和A/G水平更高、Glo水平更低，提示AMA阴性PBC患者的肝脏合成功能受损较AMA阳性组轻。

pre-A是一种由肝脏合成的载体蛋白，负责结合、输送维生素及甲状腺素，并且参与其中的调节[18]。其半衰期较其他血浆蛋白短，因此，比Alb更能早期反映肝细胞损害程度。pre-A的血清浓度明显受营养状况及肝功能改变的影响，其血清水平越低，肝实质损害越严重。相关研究[19]显示，pre-A对于肝功能检测及预后评估均具有重要的指导作用。既往研究[20]表明，肝硬化患者pre-A水平偏低，其治疗后预后较差。pre-A可以较为准确地反映现阶段疾病的严重程度，同时可能对PBC治疗的远期应答产生影响。pre-A是反映肝脏合成功能的较灵敏的指标[21]，本研究中，AMA阴性PBC患者的pre-A水平高于AMA阳性PBC患者，提示AMA阴性PBC患者肝实质受损较轻。

FIB是一种凝血因子，主要在肝脏中合成，半衰期为3～4天[22]，是血液中含量最高的凝血因子。肝脏是众多凝血因子合成的主要场所，FIB水平的高低对于肝硬化的诊断具有一定的意义[23]。研究[24]显示，凝血因子在肝硬化的发展过程中起着重要的作用，肝硬化患者存在显著的凝血功能障碍。有报道[25]显示，FIB与失代偿期肝硬化相关，进展期肝病增加了出血风险。FIB水平较低时，提示血中纤维蛋白成分减少，可进而影响血小板聚集，使机体存在出血的可能性[26]。本研究中AMA阴性PBC患者FIB水平较高，提示其出血风险较低，而FIB主要在肝脏合成，侧面反映AMA阴性PBC患者肝损伤较轻。

综上所述，在年龄及性别匹配条件下，AMA阴性PBC患者相对AMA阳性患者，肝脏炎症损伤程度轻，经UDCA治疗后炎症及肝脏合成能力改善更明显，对于UDCA显现应答更佳趋势。同时，本研究也存在不足之处，回顾性病例研究可能存在局限性，同时纳入比较的病例只匹配了年龄、性别，因患者病程记录不完善故未纳入匹配，可能对结果产生影响。

伦理学声明：本研究方案于2022年12月30日经由北京地坛医院伦理委员会审批，批号：京地伦科字[2022]-第(010)-01号。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：乔可欣负责病例收集及数据整理、统计分析，并撰写论文；刘亚兴、刘尧、李斌协助完成病例收集；周桂琴、王宪波、冯颖负责拟定写作思路；周桂琴负责指导撰写文章、修改论文并最后定稿。

参考文献：

[1] NGUYEN DL, JURAN BD, LAZARIDIS KN. Primary biliary cirrhosis [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010, 24(5): 647-654. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.07.006.

[2] TANAKA A, LEUNG PS, GERSHWIN ME. Environmental basis of primary biliary cholangitis[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2018, 243(2): 184-189. DOI: 10.1177/1535370217748893.

[3] CHENG TC, LIU YC, XUE H, et al. Clinical manifestations and biochemical indexes of patients with primary biliary cholangitis with negative anti-mitochondria antibody M2 subtype[J]. J Nantong Univ Med Sci, 2022, 42(6): 508-512. DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2022.06.003.
程苔莼, 刘一村, 薛红, 等. 抗线粒体抗体M2亚型阴性原发性胆汁性胆管炎的临床表现与生化指标分析[J]. 南通大学学报(医学版), 2022, 42(6): 508-512. DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2022.06.003.

[4] 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, 2018, 69(1): 394-419. DOI: 10.1002/hep.30145.

[5] 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. http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.007.
中华医学会肝病学分会. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 35-41. http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.007.

[6] CHEN HH, YOU DF, JIU L, et al. Comparison and application of matching in propensity score method and mahalanobis distance method[J]. Chin J Health Stat, 2017, 34(6): 857-860, 865.
陈会会, 尤东方, 酒励, 等. 倾向性评分法和马氏距离法在匹配中的比较与应用[J]. 中国卫生统计, 2017, 34(6): 857-860, 865.

[7] ZHANG FK, JIA JD, WANG BE, et al. Clinical characteristics of primary biliary cirrhosis: A report of 45 cases[J]. Chin J Intern Med, 2002, 41(3): 163-167.

张福奎, 贾继东, 王宝恩, 等. 45例原发性胆汁性肝硬化的临床特征[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(3): 163-167.

[8] DONALDSON P, AGARWAL K, CRAGGS A, et al. HLA and interleukin 1 gene polymorphisms in primary biliary cirrhosis: Associations with disease progression and disease susceptibility[J]. Gut, 2001, 48(3): 397-402. DOI: 10.1136/gut.48.3.397.

[9] LI CP, HWANG SJ, CHAN CY, et al. Clinical evaluation of primary biliary cirrhosis in Chinese patients without serum anti-mitochondrial antibody[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 1997, 59(6): 334-340.

[10] LIU HL. Comparison of clinical and pathological characteristics between negative and positive anti-mitochondrial antibodies in patients with primary biliary cholangitis[D]. Nanjing: Southeast University, 2019.
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.

[11] TANAKA A, LEUNG PSC, GERSHWIN ME. Pathogen infections and primary biliary cholangitis[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 195(1): 25-34. DOI: 10.1111/cei.13198.

[12] FANG JY, ZHU ZP, LI K, et al. Study on the expression of PDC-E_2 antibody in autoimmune liver diseases[J]. Chin Hepatol, 2017, 22(1): 34-37. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2017.01.012.
方静怡, 朱正鹏, 李凯, 等. PDC-E_2抗体在自身免疫性肝病的表达研究[J]. 肝脏, 2017, 22(1): 34-37. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2017.01.012.

[13] LIU HY, ZHANG J, DENG AM, et al. Functional analysis of HLA-A*0201-restricted PDC-E2 specific CTLs in primary biliary cirrhosis[J]. Chin J Immunol, 2007, 23(6): 555-558.
刘海英, 张建, 邓安梅, 等. 原发性胆汁性肝硬化HLA-A*0201限制性PDC-E2特异性CTL功能分析[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(6): 555-558.

[14] HUANG PJ, PAN ZF, SU HK. Prognostic vale of CRP/ALB ratio and NLR in cervical squamous cell carcinoma[J]. Transl Med J, 2019, 8(2): 85-88. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2019.02.005.
黄培坚, 潘志锋, 苏鸿凯. 联合CRP/ALB比值和NLR对宫颈鳞状细胞癌预后的评估价值[J]. 转化医学杂志, 2019, 8(2): 85-88. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2019.02.005.

[15] ZHOU HY, ZHOU CW. Research progress on serum globulin, cholinesterase and their ratios and evaluation of liver reserve function in liver cirrhosis[J]. Chin J Clin Gastroenterol, 2019, 31(4): 267-270. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2019.04.20.
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. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2019.04.20.

[16] GONG YW. Interpretation of common liver function test indexes[J]. Sci Technol Fam, 2023, 5: 54-55. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7293.2023.05.025.
龚彦文. 常见肝功能检验指标的解读[J]. 家庭科技, 2023, 5: 54-55. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7293.2023.05.025.

[17] ZHOU JL, HUANG JQ, HE B, et al. A contrastive research of A/G ratio and anterior width of right branch of protal vein in the diagnosis of hepatic fibrosis[J]. Chin Gen Pract, 2017, 20(S2): 9-12.
周家龙, 黄建强, 何波, 等. 白球比、门脉右支前间隙对肝纤维化的诊断对比研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(S2): 9-12.

[18] LIAO YY, TENG CL, PENG NF, et al. Serum prealbumin is negatively associated with survival in hepatocellular carcinoma patients after hepatic resection[J]. J Cancer, 2019, 10(13): 3006-3011. DOI: 10.7150/jca.30903.

[19] SONG SJ, SU GH. Application of serum total bile acid, cholinesterase and prealbumin detection in the diagnosis of liver disease[J]. J Med Inf, 2021, 34(23): 9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.23.002.
宋少娟, 苏国华. 血清总胆汁酸、胆碱酯酶和前白蛋白检测在肝病诊断中应用探析[J]. 医学信息, 2021, 34(23): 9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.23.002.

[20] HUANG F, GAO J. Modified Child-Pugh grade *vs* albumin-bilirubin grade for predicting prognosis of hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(7): 749-758. DOI: 10.3748/wjg.v26.i7.749.

[21] WEI LY, ZHAI YZ, FENG GH. New advances in the use of serum prealbumin as an index of liver function[J]. World Chin J Dig, 2013, 21(15): 1387-1393.
韦丽娅, 翟永贞, 冯国和. 血清前白蛋白对肝功能评估的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(15): 1387-1393.

[22] COLLEN D, TYTGAT GN, CLAEYS H, et al. Metabolism and distribution of fibrinogen. I. Fibrinogen turnover in physiological conditions in humans[J]. Br J Haematol, 1972, 22(6): 681-700. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1972.tb05715.x.

[23] XU CH, WU LF, CHEN H. Value analysis of prothrombin time combined with platelet parameters and fibrinogen detection in the diagnosis of liver cirrhosis[J]. Mod Diagn Treat, 2022, 33(14): 2125-2127, 2130.
许才红, 吴路发, 陈华. 凝血酶原时间联合血小板参数及纤维蛋白原检测在肝硬化诊断中的价值分析[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(14): 2125-2127, 2130.

[24] HU X, CHENG C, FENG LM. Changes in the levels of D-dimer and CoagulationFactor in patients with liver cirrhosis[J]. J Mod Lab Med, 2013, 28(2): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2013.02.017.
胡晓, 程超, 冯立民. 乙型肝炎后肝硬化患者凝血功能和血浆D-二聚体水平与Child-Pugh肝功能分级的关系分析[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(2): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2013.02.017.

[25] BUDNICK IM, DAVIS JPE, SUNDARARAGHAVAN A, et al. Transfusion with cryoprecipitate for very low fibrinogen levels does not affect bleeding or survival in critically ill cirrhosis patients[J]. Thromb Haemost, 2021, 121(10): 1317-1325. DOI: 10.1055/a-1355-3716.

[26] PECHLIVANI N, KEARNEY KJ, AJJAN RA. Fibrinogen and antifibrinolytic proteins: Interactions and future therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12537. DOI: 10.3390/ijms222212537.

收稿日期：2023-12-10；**录用日期：**2024-01-29
本文编辑：刘晓红

引证本文： QIAO KX, ZHOU GQ, LIU YX, et al. Clinical features of primary biliary cholangitis patients with negative or positive anti-mitochondrial antibody: A comparative study[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1778-1784.
乔可欣, 周桂琴, 刘亚兴, 等. 抗线粒体抗体阴性与阳性原发性胆汁性胆管炎患者临床特征比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1778-1784.