·自身免疫性肝病·

DOI：10.12449/JCH250512

抗着丝点抗体对原发性胆汁性胆管炎患者临床特征及预后的影响

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

1 北京中医药大学第一临床医学院，北京 100700

2 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心，北京 100015

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

摘要：目的 通过比较抗着丝点抗体（ACA）阳性与ACA阴性原发性胆汁性胆管炎（PBC）患者在临床分型、熊去氧胆酸（UDCA）应答、GLOBE评分和UK-PBC评分的差异，分析ACA对PBC患者临床特征及预后评估的影响。**方法** 选取首都医科大学附属北京地坛医院2013年8月—2022年12月入院诊断为PBC的住院患者749例，分为ACA阳性组（n=147）和ACA阴性组（n=602）。根据入院情况，按照慢性进展型、门静脉高压型和黄疸/肝衰竭型标准分型，比较两组临床分型分布差异。随访1年后资料完整的患者共261例，其中ACA阳性者53例，ACA阴性者208例，对其进行统计分析，并根据性别、年龄按照1∶2比例进行倾向性评分匹配，分别比较匹配前后两组患者1年UDCA应答率、GLOBE评分及UK-PBC评分是否存在差异。计量资料两组间比较采用成组t检验或Mann-Whitney U检验。计数资料两组间比较采用χ^2检验。**结果** 749例PBC患者中，ACA阳性组年龄[（61.28±10.35）岁 vs（56.74±12.17）岁，t=4.164，P<0.001]、女性患者占比（93.9% vs 77.6%，χ^2=20.221，P<0.001）及门静脉高压型占比（48.3% vs 27.6%，χ^2=23.289，P<0.001）均明显高于ACA阴性组，黄疸/肝衰竭型占比（24.5% vs 38.5%，χ^2=10.205，P<0.001）明显低于ACA阴性组。随访1年后，资料完整的261例PBC患者倾向性评分匹配前，ACA阳性组UDCA应答率为41.5%，ACA阴性组UDCA应答率为41.8%，两组差异无统计学意义（P>0.05）；ACA阳性组GLOBE评分>0.3分者占比为92.5%，ACA阴性组为80.3%，两组差异有统计学意义（χ^2=3.935，P=0.047）。倾向性评分匹配后，ACA阳性组53例，ACA阴性组106例，两组UDCA应答率、GLOBE评分及UK-PBC评分比较，差异均无统计学意义（P值均>0.05）。**结论** ACA阳性患者年龄更大，女性占比更多，且更易出现门静脉高压，黄疸/肝衰竭型相对较少。ACA阳性对UDCA应答率、GLOBE评分及UK-PBC评分无显著影响。

关键词： 原发性胆汁性胆管炎；抗着丝点抗体；体征和症状；预后

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）

Impact of anticentromere antibody on the clinical features and prognosis of patients with primary biliary cholangitis

HE Shengzhu[1], *ZHOU Guiqin*[2], *QIAO Kexin*[2], *LIU Yaxing*[2], *LI Bin*[2], *FENG Ying*[2], *WANG Xianbo*[2]

1. The First Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. Department of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

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

Abstract: Objective To investigate the impact of anticentromere antibody (ACA) on the clinical features and prognosis of patients with primary biliary cholangitis (PBC) by comparing clinical classification, ursodeoxycholic acid (UDCA) response, GLOBE score, and UK-PBC score between ACA-positive PBC patients and ACA-negative PBC patients. **Methods** A total of 749 patients who were admitted to Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, from August 2013 to December 2022 and were diagnosed with PBC were enrolled and divided into ACA-positive group with 147 patients and ACA-negative group with 602 patients. According to their conditions on admission, the two groups were compared in terms of the distribution of clinical types, i.e., chronic progression-type PBC, portal hypertension-type PBC, and standard jaundice/liver failure-type PBC. There were 261 patients with complete data

after 1-year follow-up, among whom there were 53 patients with positive ACA and 208 with negative ACA. A statistical analysis was performed, and propensity score matching was performed based on sex and age at a ratio of 1∶2. The two groups were compared in terms of 1-year UDCA response rate, GLOBE score, and UK-PBC score before and after matching. The independent-samples *t* test or the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of continuous data between two groups, and the chi-square test was used for comparison of categorical data between two groups. **Results** Compared with the ACA-negative group, the ACA-positive group had a significantly higher age (61.28±10.35 years vs 56.74±12.17 years, t=4.164, P<0.001), a significantly higher proportion of female patients (93.9% vs 77.6%, χ^2=20.221, P<0.001), a significantly higher proportion of patients with portal hypertension (48.3% vs 27.6%, χ^2=23.289, P<0.001), and a significantly lower proportion of patients with jaundice/liver failure (24.5% vs 38.5%, χ^2=10.205, P<0.001). After 1-year follow-up, for the 261 PBC patients with complete data, there was no significant difference in UDCA response rate before propensity score matching between the ACA-positive group and the ACA-negative group (41.5% vs 41.8%, P>0.05), and there was a significant difference in the proportion of patients with a GLOBE score of >0.3 between the ACA-positive group and the ACA-negative group (92.5% vs 80.3%, χ^2=3.935, P=0.047). There were 53 patients in the ACA-positive group and 106 patients in the ACA-negative group after propensity score matching, and there were no significant differences between the two groups in UDCA response rate, GLOBE score, and UK-PBC score (all P>0.05). **Conclusion** ACA-positive patients tend to have an older age, with a higher proportion of female patients or patients with portal hypertension, while there is a relatively low proportion of patients with jaundice/liver failure. Positive ACA has no significant impact on UDCA response rate, GLOBE score, and UK-PBC score.

Key words: Primary Biliary Cirrhosis; Anticentromere Antibodies; Signs and Symptoms; Prognosis

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)是一种由免疫机制介导的小叶间胆管破坏性、非化脓性炎症,可进一步发展为肝硬化,甚至肝衰竭。其发病机制目前尚不明确,可能与遗传、环境、免疫、感染有关。据流行病学调查,PBC好发生于中年女性,主要表现为乏力、全身瘙痒[1]、黄疸及黄色素瘤、肝肿大及门静脉高压、骨质疏松等[2],其发病率呈逐年上升趋势[3]。

PBC患者中,抗着丝点抗体(anticentromere antibody, ACA)的阳性率为20%~30%,已有相关报道指出,ACA可能是抗线粒体抗体(AMA)阴性PBC患者的一个重要标志[4],且患者预后相对较好,但其发展为门静脉高压的可能性较高[5],因此本研究回顾性对照分析ACA阴性和ACA阳性PBC患者的临床资料,比较二者临床分型差异,以及对熊去氧胆酸(UDCA)的应答反应和预后评分的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集首都医科大学附属北京地坛医院2013年8月—2022年12月所有入院诊断为PBC的住院患者的相关资料。

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(2021)》[6]:(1)反映胆汁淤积的生化指标异常,如ALP和GGT水平升高,且影像学检查排除了肝外或肝内胆汁淤积;(2)血清AMA/AMA-M2阳性,或其他PBC特异性自身抗体如抗gp210抗体、抗sp100抗体阳性;(3)肝活检有非化脓性破坏性胆管炎和小胆管破坏的组织学证据。符合以上标准中的2项即可诊断。

UDCA应答标准[6]: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倍正常值上限(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)排除其他肝病,如病毒性肝炎、药物性肝损伤、酒精性肝病;(2)合并自身免疫性肝炎、肝癌、胆管结石、胆囊炎等;(3)经颈静脉肝内门体分流术后,肝移植术后。

1.4 PBC临床分型标准 目前有研究将PBC分为3种临床类型[7],具体如下:(1)慢性进展型,患者对药物治疗有反应,表现为逐渐进展,并在很长一段时间内保持无症状(未出现门静脉高压且TBil≤34.2 μmol/L);(2)门静脉高压型,患者有症状如瘙痒,甚至由于门静脉高压而发展为食管胃底静脉曲张,但未明显表现出黄疸症状(出现门静脉高压且TBil≤34.2 μmol/L);(3)黄疸/肝衰竭

型，患者迅速发展为显性黄疸，并最终发展至肝衰竭（TBil>34.2 μmol/L）。

1.5 数据收集 详细记录患者的临床资料，包括性别、年龄、服药情况等一般情况，是否有肝硬化、门静脉高压，免疫学指标以及随访1年患者的肝功能指标。GLOBE评分及UK-PBC评分计算参考相关文献[8-9]。

1.6 统计学方法 使用SPSS 26.0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，两组间比较采用成组t检验；非正态分布的计量资料以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示，两组间比较采用Mann-Whitney U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 一般资料 本研究共纳入PBC患者749例，其中ACA阳性患者147例，占比19.6%，ACA阴性患者602例，占比80.4%。与ACA阴性组相比，ACA阳性组患者年龄和女性占比明显增加，差异均有统计学意义（P值均<0.05）（表1）。在147例ACA阳性患者中，合并抗核抗体（ANA）阳性者3例，占比2.0%；合并AMA-M2阳性者99例，占比67.3%。在602例ACA阴性患者中，合并ANA阳性者24例，占比4.0%；合并AMA-M2阳性者417例，占比69.3%。两组患者合并ANA和AMA-M2情况比较，差异均无统计学意义（P值均>0.05）（表1）。

2.2 临床分型 ACA阳性组门静脉高压型占比高于ACA阴性组，而黄疸/肝衰竭型占比低于ACA阴性组，差异均有统计学意义（P值均<0.05）；两组慢性进展型分布无统计学差异（P>0.05）（表2）。

2.3 匹配前两组患者UDCA应答情况和预后评分 随访1年，选取资料完整的患者对比UDCA应答情况。共纳入261例患者，所有患者均口服UDCA治疗，剂量为13～15 mg·kg^{-1}·d^{-1}，其中ACA阳性患者53例，UDCA应答率为41.5%；ACA阴性患者208例，UDCA应答率为41.8%，两组UDCA应答率比较，差异无统计学意义（P>0.05）（表3）。ACA阳性组与ACA阴性组GLOBE评分中位数分别为1.391、1.387分，两组比较差异无统计学意义（P>0.05）。以GLOBE评分阈值0.3分组[8]，ACA阳性组与ACA阴性组中GLOBE评分>0.3分的患者占比分别为92.5%和80.3%，差异有统计学意义（P<0.05）（表3）。分别计算两组患者5、10、15年UK-PBC评分，结果显示，ACA阳性组的UK-PBC评分中位数依次为0.039、0.126、0.222分，ACA阴性组的UK-PBC评分中位数依次为0.055、0.172、0.296分。两组比较，差异均无统计学意义（P值均>0.05）（表3）。

2.4 倾向性评分匹配后结果 对随访1年资料完整的261例患者，以性别、年龄为匹配因素，按照1∶2比例进

表1 ACA阳性与ACA阴性患者一般资料及自身抗体比较

Table 1 Comparison of general information and autoantibody between ACA positive and ACA negative groups of patients

项目	ACA阳性（n=147）	ACA阴性（n=602）	统计值	P值
性别[例(%)]			χ^2=20.221	<0.001
男	9(6.1)	135(22.4)		
女	138(93.9)	467(77.6)		
年龄(岁)	61.28±10.35	56.74±12.17	t=4.164	<0.001
ANA[例(%)]			χ^2=0.603	0.437
阴性	144(98.0)	578(96.0)		
阳性	3(2.0)	24(4.0)		
AMA-M2[例(%)]			χ^2=0.215	0.643
阴性	48(32.7)	185(30.7)		
阳性	99(67.3)	417(69.3)		

表2 ACA阳性及ACA阴性患者临床分型比较

Table 2 Comparison of clinical types between ACA positive and ACA negative groups of patients

分型	ACA阳性（n=147）	ACA阴性（n=602）	χ^2值	P值
慢性进展型[例(%)]	40(27.2)	204(33.9)	2.320	0.128
门静脉高压型[例(%)]	71(48.3)	166(27.6)	23.289	<0.001
黄疸/肝衰竭型[例(%)]	36(24.5)	232(38.5)	10.205	<0.001

表3 匹配前ACA阳性与阴性患者UDCA应答情况及预后评分比较

Table 3 Comparison of UDCA response and prognostic scores between ACA positive and ACA negative patients before matching

项目	ACA阳性（n=53）	ACA阴性（n=208）	统计值	P值
UDCA应答[例(%)]	22(41.5)	87(41.8)	χ^2=0.009	0.924
GLOBE评分(分)	1.391(0.667～2.320)	1.387(0.484～2.380)	Z=−0.477	0.633
GLOBE评分>0.3分[例(%)]	49(92.5)	167(80.3)	χ^2=3.935	0.047
UK-PBC评分(分)				
5年	0.039(0.018～0.105)	0.055(0.021～0.138)	Z=−1.170	0.242
10年	0.126(0.059～0.311)	0.172(0.070～0.392)	Z=−1.141	0.254
15年	0.222(0.107～0.500)	0.296(0.127～0.604)	Z=−1.119	0.263

行倾向性评分匹配，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4）。

表4 匹配后ACA阳性与ACA阴性患者一般资料比较

Table 4 Comparison of general information between ACA positive and ACA negative groups of patients after matching

项目	ACA阳性（n=53）	ACA阴性（n=106）	统计值	P值
性别[例(%)]			χ^2=0.412	0.521
男	4(7.5)	6(5.7)		
女	49(92.5)	100(94.3)		
年龄(岁)	62.42±9.98	60.85±9.68	t=−0.949	0.344

2.5 匹配后UDCA应答情况和预后评分 匹配后ACA阳性组UDCA应答率为41.5%，ACA阴性组UDCA应答率为40.6%，两组比较无统计学差异（P>0.05）（表5）。匹配后ACA阳性组与ACA阴性组GLOBE评分及5、10、15年UK-PBC评分比较，差异均无统计学意义（P值均>0.05）。两组中GLOBE评分>0.3分的患者占比分别为92.5%和89.6%，差异亦无统计学意义（P>0.05）（表5）。

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、转运及排泄功能障碍，导致胆汁成分在血液中潴留[10]，引起胆红素升高。其发病隐匿，常未能及时诊断和治疗，导致肝纤维化及肝硬化，最终出现肝衰竭甚至原发性肝癌[11]。

ACA于1980年首次在系统性硬化症患者中被发现，是系统性硬化症中局限型硬皮病的特异性抗体。随着免疫学检测技术的不断发展，临床检测越来越规范，国内外研究证实，ACA也可在其他自身免疫性疾病如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、自身免疫性肝病中被检测到[12-13]。有研究表明，ACA在PBC中可能发挥重要作用，是进展至门静脉高压而不发生黄疸的重要影响因素[14]。

UDCA应答是影响PBC预后的重要因素[15-16]。GLOBE评分和UK-PBC评分是目前公认的评估PBC预后的常用指标。GLOBE评分是基于一项包含2 488例接受UDCA治疗患者的前瞻性队列研究推导而来，并在欧洲和北美医疗中心1 631例患者的独立队列中得到验证[8]。该研究显示，GLOBE评分>0.3分的患者无肝移植生存期明显短于匹配的健康人群（P<0.001）。但GLOBE评分没有对其他实验室指标如GGT、IgM及凝血酶原时间等进行分析，具有一定的局限性。Carbone等[9]在3 000余例参与者的队列中开发并验证了UK-PBC评分，使用该评分可以准确评估PBC患者的预后，可用于识别高风险患者，以便进行更密切地监测和二线治疗。然而UK-PBC评分也存在一定的局限性。首先，UK-PBC评分未提出具体的风险阈值；其次，该评分仅包括基线Alb水平和PLT，可能会降低其他指标变化信息的价值；最后，UK-PBC评分尚未明确是否能够准确预测肝癌及静脉曲张出血。尽管如此，目前在PBC预后评价方面，GLOBE评分和UK-PBC评分仍是公认的可应用的评价方法。

本研究欲通过比较ACA阳性与ACA阴性PBC患者性别和年龄分布、临床分型、UDCA应答、GLOBE评分及UK-PBC评分的差异，来分析ACA对PBC患者临床分型及预后评估的影响。基线纳入749例PBC患者，ACA阳性者147例（19.6%），平均年龄（61.28±10.35）岁，女性患者占比93.9%；ACA阴性者602例（80.4%），平均年龄（56.74±12.17）岁，女性患者占比77.6%。有研究认为，ACA是有丝分裂相关抗体，随着年龄的增长和雌激素的变化，细胞有丝分裂异常导致ACA的产生增加[17]，故ACA阳性患者年龄更高，女性占比更大。ACA和AMA针对不同的靶抗原，在结构和免疫学上相互独立[18]。本研究中ACA阳性与阴性PBC患者AMA-M2阳性率无统计学差异，也提示ACA与AMA无显著相关性，分属不同的自身抗体谱系。ACA是ANA中的一种特殊亚型，两者具有一定的相关性。本研究显示，ACA阳性组与ACA阴性组ANA阳性率无统计学差异，可能与ACA阳性组样本量不足或检测方法有关。

临床分型方面，本研究显示，ACA阳性组门静脉高

表5 匹配后ACA阳性与阴性患者UDCA应答情况及预后评分比较

Table 5 Comparison of UDCA response and prognostic scores between ACA positive and ACA negative patients after matching

项目	ACA阳性（n=53）	ACA阴性（n=106）	统计值	P值
UDCA应答[例(%)]	22(41.5)	43(40.6)	χ^2=0.123	0.725
GLOBE评分(分)	1.391(0.667～2.320)	1.741(0.670～2.525)	Z=−0.622	0.534
GLOBE评分>0.3分[例(%)]	49(92.5)	95(89.6)	χ^2=0.333	0.564
UK-PBC评分(分)				
5年	0.039(0.018～0.105)	0.061(0.023～0.152)	Z=−1.167	0.106
10年	0.126(0.059～0.311)	0.190(0.075～0.424)	Z=−1.632	0.103
15年	0.222(0.107～0.500)	0.324(0.137～0.642)	Z=−1.722	0.101

压型占比更高，黄疸/肝衰竭型占比相对较低。ACA的主要靶抗原是CENP-B，研究显示其阳性与系统性硬化症相关[5]，表现为局限性与弥漫性皮肤增厚和纤维化为特征的结缔组织病，除皮肤受累外，也可影响消化道器官，少见于健康人群，可引起血管病变，与纤维化相关。推测可能是患者表现为门静脉高压型的机制之一。Nakamura等[14]通过回顾性研究276例PBC患者，证明ACA阳性是PBC患者进展门静脉高压型而不发生黄疸的重要危险因素，与较严重的胆管反应显著相关。有研究发现，胆管反应可通过TGF-β、单核细胞趋化蛋白-1和血小板衍生生长因子对慢性病毒性肝炎胆管上皮增生产生影响[19-20]。因此，更严重的胆管反应、较严重的胆管损伤或胆管减少也可能是ACA阳性PBC患者门静脉高压型进展的关键因素。有研究显示，ACA阳性患者TBil水平及黄疸发生率低于ACA阴性患者[21-22]，与本研究结果相同，临床分型上表现为ACA阳性组黄疸/肝衰竭型占比更低。

UDCA作为PBC的一线用药，是一种亲水的二羟胆汁酸，通过促进内源性胆酸排泄、调节亲水性胆酸的比例、阻止疏水性胆酸干扰线粒体膜等关键环节发挥其抗炎作用，以保护肝细胞和胆管细胞，改善肝功能，广泛用于胆汁淤积性疾病的治疗。UDCA亦具有免疫调节功能，其可以通过抑制辅助性T淋巴细胞（Th）1型细胞因子水平、提升Th2型细胞因子水平、降低主要组织相容性复合物Ⅰ类抗原的表达等调节机体免疫，减轻肝脏的炎性损伤[23]。本研究选取随访1年资料完整的患者比较UDCA应答情况，ACA阳性组与ACA阴性组根据年龄、性别匹配前后UDCA应答率均无差异。王立等[24]通过对比UDCA应答组与应答不佳组的临床特征，发现UDCA应答率与ACA是否阳性无关。从本研究结果分析，ACA阳性虽影响临床分型，但未对UDCA应答产生影响。

预后评分方面，本研究中匹配前后两组UK-PBC评分均无统计学差异。匹配前ACA阳性组GLOBE评分>0.3分患者占比高于ACA阴性组（$P<0.05$），提示ACA阳性患者预后较差。然而，根据性别、年龄匹配后，两组GLOBE评分>0.3分患者占比差异无统计学意义（$P>0.05$）。GLOBE评分包括年龄、胆红素、Alb、ALP及PLT五个变量，匹配前ACA阳性组年龄高于ACA阴性组，可能因其更高的年龄导致GLOBE评分更高；匹配后，纠正了两组年龄差异，推测年龄可能是二者出现GLOBE评分差异的主要原因。

ACA对PBC患者的预后影响尚无统一结论。例如，Rigamonti等[25]发现伴或不伴ACA阳性的PBC患者肝脏相关疾病病死率相同；Parveen等[26]研究表明，ACA与组织学表现无关；Nakamura等[14]发现ACA阳性与阴性患者的无肝移植生存率无差异。也有研究显示，单纯ACA阳性PBC患者肝脏硬度低于ACA和ANA均为阴性的患者，肝纤维化进程较缓慢[21]。然而，Shi等[27]通过前瞻性研究分析262例PBC患者，发现ACA阳性患者进展至肝硬化失代偿期的占比更高，ACA阳性是肝硬化失代偿的危险因素。因此，进一步开展ACA对临床结局影响的基础研究具有重要意义，ACA阳性PBC患者为何更容易出现门静脉高压，可以从肝活检病理学表现予以进一步分析，也可以结合数字病理学定量分析技术，可能有助于明确发生机制。

综上所述，ACA阳性患者年龄更高，女性占比更大，更容易出现门静脉高压，较少出现黄疸。在UDCA应答方面，ACA阳性患者与阴性患者无显著差异。此外，本研究推测年龄可能是影响PBC患者预后的主要因素。

伦理学声明：本研究方案经由首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会审批，批号：京地伦研字[2024]第(006)-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：赫晟竹负责病例收集及数据整理，统计分析，撰写论文；刘亚兴、乔可欣、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] Expert Committee on Hepatology, Doctor Society of Integrative Medicine, Chinese Medical Doctor Association. Experts consensus on integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1757-1766. DOI: 10.12449/JCH240907.
中国医师协会中西医结合医师分会肝病学专家委员会. 原发性胆汁性胆管炎中西医结合诊疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1757-1766. DOI: 10.12449/JCH240907.

[2] 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.

[3] TRIVEDI PJ, HIRSCHFIELD GM. Recent advances in clinical practice: Epidemiology of autoimmune liver diseases[J]. Gut, 2021, 70(10): 1989-2003. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322362.

[4] ZHANG RB, CHEN FJ, HAO WC, et al. Clinical diagnosis of patients with positive anti-centromere antibody[J]. China Pharm, 2021, 30(15): 99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.028.
张若冰, 陈福军, 郝武常, 等. 抗着丝点抗体阳性患者临床诊断研究[J]. 中国药业, 2021, 30(15): 99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.028.

[5] LIU BQ. Clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cholangitis[D]. Qingdao: Qingdao University, 2023.

刘秉乾. 抗着丝点抗体在原发性胆汁性胆管炎中的临床意义[D]. 青岛: 青岛大学, 2023.
[6] 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.
[7] KATSUMI T, NINOMIYA M, NISHINA T, et al. miR-139-5p is associated with inflammatory regulation through c-FOS suppression, and contributes to the progression of primary biliary cholangitis[J]. Lab Invest, 2016, 96(11): 1165-1177. DOI: 10.1038/labinvest.2016.95.
[8] 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.
[9] CARBONE M, SHARP SJ, FLACK S, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis[J]. Hepatology, 2016, 63(3): 930-950. DOI: 10.1002/hep.28017.
[10] 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. DOI: 10.12449/JCH240910.
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. DOI: 10.12449/JCH240910.
[11] REN XX, DENG ZH. Research progress of biliary epithelial cells injury in primary biliary cholangitis[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2024, 33(9): 1262-1266. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.09.028.
任茜茜, 邓志华. 原发性胆汁性胆管炎中胆管上皮细胞损伤的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(9): 1262-1266. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.09.028.
[12] LU H, ZHANG W. Clinical significance of anticen-tromere antibody in various autoimmune diseses[J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2018, 12(6): 650-654. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2018.06.010.
卢慧, 张文. 抗着丝点抗体在多种疾病的临床意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(6): 650-654. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2018.06.010.
[13] KURAMOTO N, OHMURA K, IKARI K, et al. Anti-centromere antibody exhibits specific distribution levels among anti-nuclear antibodies and may characterize a distinct subset in rheumatoid arthritis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6911. DOI: 10.1038/s41598-017-07137-4.
[14] NAKAMURA M, KOMORI A, ITO M, et al. Predictive role of anti-gp210 and anticentromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis[J]. Hepatol Res, 2007, 37(Suppl 3): S412-S419. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00244.x.
[15] ZHANG ZS, ZHANG YW, DONG XM, et al. Study on the efficacy of alfacalcidol combined with ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2024, 29(10): 1161-1167. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.10.009.
张梓珊, 张耀武, 董晓明, 等. 阿法骨化醇联合熊去氧胆酸对原发性胆汁性胆管炎的疗效研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(10): 1161-1167. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.10.009.
[16] GAO LL, ZHANG YJ, GAO XS, et al. Analysis of differential expression of lncRNA and mRNA in liver tissue of female primary biliary cholangitis patients with poor response to ursodeoxycholic acid[J/CD]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2023, 15(2): 47-53. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.008.
高丽丽, 张亦瑾, 高学松, 等. 熊去氧胆酸应答不佳原发性胆汁性胆管炎女性患者肝组织lncRNA、mRNA差异表达分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(2): 47-53. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.008.
[17] LIU W, ZENG ZL, MA L, et al. Analysis on immunological and clinical characteristics of anti centromere antibody positive patients with autoimmunity disease[J]. China J Lepr Skin Dis, 2022, 38(5): 310-313.
刘玮, 曾志良, 马玲, 等. 抗着丝点抗体阳性自身免疫性疾病患者临床及免疫学特征分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38(5): 310-313.
[18] SHI XH, ZHANG FC, ZHANG X. Significance of anticentromere antibody in primary biliary cirrhosis[J]. Chin J Rheumatol, 2006, 10(8): 485-487.
史旭华, 张奉春, 张烜. 抗着丝点抗体在原发性胆汁性肝硬化中的意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(8): 485-487.
[19] LAZARIDIS KN, STRAZZABOSCO M, LARUSSO NF. The cholangiopathies: Disorders of biliary epithelia[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5): 1565-1577. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.006.
[20] GRESSNER AM, WEISKIRCHEN R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets[J]. J Cell Mol Med, 2006, 10(1): 76-99. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2006.tb00292.x.
[21] WANG MC, XU AF, TANG XF. Serological and imaging study of positive anti-centromere antibody in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Chin J Health Lab Technol, 2018, 28(7): 827-829.
王妙婵, 徐爱芳, 汤晓飞. 抗着丝点抗体阳性原发性胆汁性肝硬化患者血清学及影像学特征分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(7): 827-829.
[22] WANG PZ, HUA WH, LIU Y. The clinical significance of anti-centromere antibody and antinuclear antibody in primary biliary cirrhosis[J]. Beijing Med J, 2012, 34(6): 441-444. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2012.06.020.
王培之, 华文浩, 刘颖. 抗着丝点抗体与抗核抗体在原发性胆汁性肝硬化的临床意义[J]. 北京医学, 2012, 34(6): 441-444. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2012.06.020.
[23] YOU MG. Overview of research on ursodeoxycholic acid[J]. J Pharm Res, 2021, 40(3): 199-202. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2021.03.013.
尤梅桂. 熊去氧胆酸的研究概况[J]. 药学研究, 2021, 40(3): 199-202. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2021.03.013.
[24] WANG L, KONG F, ZHANG X, et al. Baseline analysis of refractory primary biliary cirrhosis[J]. Natl Med J China, 2012, 92(41): 2918-2920. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.41.010.
王立, 孔芳, 张烜, 等. 影响难治型原发性胆汁性肝硬化疗效的因素分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(41): 2918-2920. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.41.010.
[25] RIGAMONTI C. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis[J]. Gut, 2006, 55(3): 388-394. DOI: 10.1136/gut.2005.075002.
[26] PARVEEN S, MORSHED SA, NISHIOKA M. High prevalence of antibodies to recombinant CENP-B in primary biliary cirrhosis: Nuclear immunofluorescence patterns and ELISA reactivities[J]. J Gastroenterol Hepatol, 1995, 10(4): 438-445. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01597.x.
[27] SHI TY, ZHANG LN, CHEN H, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(7): 1111-1118. DOI: 10.3748/wjg.v19.i7.1111.

收稿日期: 2024-09-25;**录用日期:** 2024-11-04
本文编辑: 葛俊

引证本文: HE SZ, ZHOU GQ, QIAO KX, et al. Impact of anticentromere antibody on the clinical features and prognosis of patients with primary biliary cholangitis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 872-877.
赫晟竹, 周桂琴, 乔可欣, 等. 抗着丝点抗体对原发性胆汁性胆管炎患者临床特征及预后的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 872-877.