

原发性胆汁性胆管炎的临床特征及危险因素分析

杨怡飞¹, 曲一丹¹, 孙悦², 朱歆蓉^{3*}

¹青岛大学附属医院, 风湿免疫科, 山东 青岛

²青岛市市立医院, 重症医学科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院, 儿童保健科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年2月21日; 录用日期: 2022年3月13日; 发布日期: 2022年3月23日

摘要

目的: 分析原发性胆汁性胆管炎(Primary biliary cholangitis, PBC)的临床特征及其危险因素, 为PBC的诊断治疗提供参考和支持。方法: 选取2020年9月~2021年11月在该院就诊的PBC患者180例为患病组, 另外收集同期在该院健康体检中心检查的74例健康人为对照。分别收集两组研究对象的生化检查、抗体检测和家族史等资料。通过统计分析临床特征的差异性和危险因素。结果: 对两组研究对象的一般检查进行分析发现, 白蛋白、球蛋白、直接胆红素、间接胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、 γ -氨基酰基转移酶、碱性磷酸酶、腺苷酸脱氨酶、亮氨酸转氨酶、岩藻糖苷酶、总胆汁酸和血小板在PBC组和健康对照组(HC)之间有差异。对差异性指标进行二元Logistic回归分析后, 结果显示白蛋白、谷草转氨酶、 γ -氨基酰基转移酶、总胆汁酸(P值均 <0.05)均是PBC的危险因素。结论: 白蛋白、谷草转氨酶、 γ -氨基酰基转移酶、总胆汁酸均是PBC的危险因素。

关键词

原发性胆汁性胆管炎, 临床特征, 危险因素

Analysis of the Clinical Features and Risk Factors of Primary Biliary Cholangitis

Yifei Yang¹, Yidan Qu¹, Yue Sun², Xinrong Zhu^{3*}

¹Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Intensive Care Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

³Department of Children Healthcare, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 21st, 2022; accepted: Mar. 13th, 2022; published: Mar. 23rd, 2022

*通讯作者 Email: 18655531328@163.com

Abstract

Objective: To analyse the clinical features of primary biliary cholangitis (PBC) and its risk factors, and to provide reference and support for the diagnosis and treatment of PBC. **Methods:** One hundred and eighty patients with PBC who attended the hospital from September 2020 to November 2021 were selected as the disease group, and another 74 healthy individuals who were examined at the health check-up centre of the hospital during the same period were collected as controls. Biochemical examinations, antibody tests and family histories of the two study groups were collected separately. Differences in clinical characteristics and risk factors were analysed by statistical analysis. **Results:** Analysis of the general examination of the two study groups revealed that albumin, globulin, direct bilirubin, indirect bilirubin, glutamic aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-aminoacyl transfer, alkaline phosphatase, adenylate deaminase, leucine transpeptidase, alpha1-2 fucosidase, total bile acids and platelets differed between the PBC group and the healthy controls (HC). After binary logistic regression analysis of the differential indicators, the results showed that albumin, glutamate aminotransferase, γ -aminoacyltransferase and total bile acids (all P values < 0.05) were all risk factors for PBC. **Conclusion:** Albumin, glutathione, γ -aminoacyltransferase, and total bile acids were all risk factors for PBC.

Keywords

Primary Biliary Cholangitis, Clinical Features, Risk Factors

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性胆管炎是一种以胆汁淤积为特征的慢性和进行性自身免疫性肝病。女性患者与男性患者的比例约为 10:1 [1]。PBC 在欧洲和美洲是一种罕见的疾病[2] [3]，然而，根据 2010 年中国南方的流行病学调查，发现 PBC 在中国并不罕见，发病率为 49.2/10 万，其中 40 岁以上女性的发病率为 155.8/10 万[4]。其病理特征是肝脏内的非化脓性小胆管炎，并逐渐导致组织纤维化。PBC 早期患者通常仅有抗线粒体抗体 (Anti-mitochondrial antibodies, AMA)阳性，临床症状和生化检查很少出现异常。随着病情的发展，患者可能伴有疲劳和瘙痒等症状，失代偿期表现为肝硬化[5]。PBC 的病因仍然是个谜，大型队列研究表明，它可能与环境、感染、激素水平和化学因素有关[6] [7]。了解 PBC 的临床特征和危险因素有助于提高对 PBC 的认识，进而对 PBC 的早期诊断和风险预测提供建议。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

数据收集自 2020 年 9 月~2021 年 11 月于青岛大学附属医院风湿免疫科就诊的 180 例 PBC 患者，其中女性 167 例，男性 13 例。并同期收集该院健康体检中心的健康人作为对照组，其中女性 64 例，男性 10 例。PBC 的纳入标准为[8]：1) 提示胆汁淤积的指标碱性磷酸酶(ALP)和 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)等不明原因的升高；2) 抗线粒体抗体(AMA)或抗 sp100 抗体或抗 gp210 抗体为阳性；3) 肝脏病理符合 PBC

的肝脏组织改变。符合以上三者中的两项即可诊断，同时排除自身免疫性肝病、病毒性肝炎、脂肪肝、药物肝以及其他自身免疫性疾病。

2.2. 研究资料

根据 PBC 的特点，搜集的临床资料主要包括：1) 生化检查：总蛋白(TP)、白蛋白(albumin)、球蛋白(GLOB)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -氨基酰基转移酶、碱性磷酸酶、腺苷酸脱氨酶(ADA)、亮氨酸转氨酶(LAP)、岩藻糖苷酶(AFU)、乳酸脱氢酶(LDH)、总胆汁酸(TBA)；2) 抗体指标：抗线粒体抗体、抗核抗体(ANA)、抗 sp100 抗体、抗 gp210 抗体、抗 SSA/Ro52 抗体和抗着丝点抗体(ACA)；3) 其他指标：胆固醇(TC)和血小板(PLT)。

PBC 患者的肝脏病理穿刺由两位双盲病理学家根据 Ludwig 的分类方法进行评估[9]。这种分类方法包括四个阶段：I——门静脉期、II——门静脉周围期、III——纤维化期和 IV——肝硬化期。

2.3. 观察指标

本研究主要观察指标有 PBC 和 HC 的临床特征，以及分析各项差异性资料与 PBC 的危险因素。

2.4. 统计方法

本研究使用了 SPSS 25 软件进行统计分析，应用 K-S 检验数据的分布趋势，分析后每项指标都是非正态分布数据，用曼-惠特尼检验 PBC 组和 HC 组对应指标的差异性。将差异性指标做二元 Logistic 回归探究其是否为 PBC 的危险因素。

3. 结果

3.1. 两组临床特征比较

将数据导入 SPSS 后进行分析，发现白蛋白(TP)、球蛋白(GLOB)、直接胆红素(TBIL)、间接胆红素(DBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -氨基酰基转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、腺苷酸脱氨酶(ADA)、亮氨酸转氨酶(LAP)、岩藻糖苷酶(AFU)、乳酸脱氢酶(LDH)总胆汁酸(TBA)、总胆固醇(TC)和血小板(PLT)在 PBC 组和健康对照组(HC)之间均有差异(均为 $P < 0.05$)。此研究还列出了 PBC 的抗体特征。见表 1、表 2。

Table 1. Comparison of clinical characteristics between the two groups
表 1. 两组临床特征比较

	PBC	HC	P 值
年龄	55 (48, 65)	56 (48, 62)	0.338
TP	70.4 (64.5, 76.7)	70.9 (67.3, 74.0)	0.488
albumin	39 (35, 43)	44 (42, 46)	<0.01
GLOB	33 (29, 37)	27 (25, 29)	<0.01
TBIL	14 (9, 23)	17 (13, 21)	0.055
DBIL	4 (3, 7)	4 (2, 5)	<0.05
IBIL	9 (6, 13)	13 (10, 16)	<0.01
ALT	31.5 (15.3, 67.8)	15 (12, 19)	<0.01
AST	35.5 (20.3, 59.8)	18 (16, 20)	<0.01

Continued

GGT	44 (17, 130)	14 (11, 19)	<0.01
ALP	82 (56, 144)	64 (52, 84)	<0.01
ADA	20 (15, 27)	9 (7, 12)	<0.01
LAP	46 (29, 85)	40 (33, 44)	<0.05
AFU	30 (23, 41)	26 (22, 32)	<0.05
LDH	180 (143, 226)	172 (154, 193)	0.211
TBA	6 (3, 18)	2 (1, 3)	<0.01
TC	5 (4, 6)	5 (4, 5)	0.547
PLT	191 (147, 246)	211 (185, 237)	<0.05

Table 2. Antibodies to PBC
表 2. PBC 的抗体

	例数(人)	阳性率(%)
抗线粒体抗体	165/180	91.7
抗核抗体	138/180	76.7
sp100	23/180	12.8
gp210	21/180	11.7
抗 SSA/Ro-52	82/180	45.6
抗着丝点抗体	25/180	13.9

3.2. 两组危险因素比较

通过对两组的二元 Logistic 回归分析后发现, 白蛋白、谷草转氨酶、 γ -谷氨酰基转移酶和总胆汁酸为 PBC 的危险因素, 并且说明 PBC 患者的白蛋白比 HC 中普遍下降, 而谷草转氨酶、 γ -谷氨酰基转移酶和总胆汁酸则普遍高于 HC 组。见表 3。

Table 3. Analysis of risk factors in both groups
表 3. 两组危险因素分析

	B 值	显著性	OR 值	95%CI
Albumin	-0.52	<0.05	0.60	0.47~0.76
AST	0.26	<0.05	1.30	1.05~1.60
GGT	0.09	<0.05	1.10	1.02~1.18
TBA	0.06	<0.05	1.07	1.00~1.13

3.3. Ludwig 分级下的肝脏病理特征

本研究描述了以 Ludwig 分级下的行肝脏穿刺病理活检的 PBC 患者, 各个级别下所占的百分比, 能够看出 II 级和 III 级人数最多, 而处于 PBC 肝脏初期损害和终末肝硬化的患者占比为少数。见表 4。

Table 4. Percentage of grades under the Ludwig classification
表 4. Ludwig 标准下各等级所占百分比

	例数(人)	百分比(%)
I 级	11/53	20.80
II 级	18/53	34.00
III 级	20/53	37.40
IV 级	4/53	7.60

4. 讨论

原发性胆汁性胆管炎是一种以胆汁淤积为特征的慢性自身免疫性疾病。本研究中通过对临床数据的统计发现提示胆汁淤积的胆红素、直接胆红素和总胆汁酸均较健康对照组有差异[10]。为进一步验证与 PBC 相关的危险因素,本研究采用了 Logistic 回归分析,其中白蛋白和与肝脏损害相关的谷草转氨酶、 γ -氨基酰基转移酶以及总胆汁酸均可视为 PBC 的危险因素,提示在 PBC 的诊断中,需要重视白蛋白、谷草转氨酶、 γ -氨基酰基转移酶和总胆汁酸的异常变化[11]。PBC 作为一种世界范围内的罕见病,在中国发病率相对较高。小样本量对其危险因素探究可能出现误差大等特点,既往受医疗条件、地域和种族等影响建立大样本量 PBC 标本库较为困难[12] [13] [14]。在检验过程中发现数据有较好的拟合度,本研究通过建立了大样本量标本库对 PBC 的各项特征进行描述和探究,并分析了其危险因素,提高了对 PBC 的认识,利于对 PBC 的诊断和后期治疗。

参考文献

- [1] Tanaka, A., Ma, X., Yokosuka, O., *et al.* (2016) Autoimmune Liver Diseases in the Asia-Pacific Region: Proceedings of APASL Symposium on AIH and PBC 2016. *Hepatology International*, **10**, 909-915. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9767-9>
- [2] Aabakken, L., Karlsen, T.H., Albert, J., *et al.* (2017) Role of Endoscopy in Primary Sclerosing Cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Journal of Hepatology*, **66**, 1265-1281. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.013>
- [3] Aabakken, L., Karlsen, T., Albert, J., *et al.* (2017) Role of Endoscopy in Primary Sclerosing Cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy*, **49**, 588-608. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107029>
- [4] Liu, H., Liu, Y., Wang, L., *et al.* (2010) Prevalence of Primary Biliary Cirrhosis in Adults Referring Hospital for Annual Health Check-Up in Southern China. *BMC Gastroenterology*, **10**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-100>
- [5] Lindor, K.D., Bowlus, C.L., Boyer, J., *et al.* (2018) Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **69**, 394-419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>
- [6] Dong, M., Li, J., Tang, R., *et al.* (2015) Multiple Genetic Variants Associated with Primary Biliary Cirrhosis in a Han Chinese Population. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **48**, 316-321. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8472-0>
- [7] Lleo, A., Leung, P.S.C., Hirschfield, G.M., *et al.* (2019) The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Seminars in Liver Disease*, **40**, 34-48. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697617>
- [8] Hirschfield, G.M., Dyson, J.K., Alexander, G.J.M., *et al.* (2018) The British Society of Gastroenterology/UK-PBC Primary Biliary Cholangitis Treatment and Management Guidelines. *Gut*, **67**, 1568-1594. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315259>
- [9] Ludwig, J., Dickson, E.R., McDonald, G.S.A., *et al.* (1978) Staging of Chronic Nonsuppurative Destructive Cholangitis (Syndrome of Primary Biliary Cirrhosis). *Virchows Archiv A*, **379**, 103-112. <https://doi.org/10.1007/BF00432479>
- [10] Zhang, J.L., Si, H.F., Zhou, X.Z., *et al.* (2019) High Prevalence of Fasciolosis and Evaluation of the Efficacy of Anthelmintics against *Fasciola hepatica* in Buffaloes in Guangxi, China. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, **8**, 82-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2018.12.010>

-
- [11] Yang, F., Tang, X., Ding, L., *et al.* (2016) Curcumin Protects ANIT-Induced Cholestasis through Signaling Pathway of FXR-Regulated Bile Acid and Inflammation. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 33052. <https://doi.org/10.1038/srep33052>
- [12] Yang, F., Yang, Y., Wang, Q., *et al.* (2017) The Risk Predictive Values of UK-PBC and GLOBE Scoring System in Chinese Patients with Primary Biliary Cholangitis: The Additional Effect of Anti-gp210. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **45**, 733-743. <https://doi.org/10.1111/apt.13927>
- [13] Sun, L., Wang, Y., Liu, Y., *et al.* (2015) Differential Characteristics of AMA-M2 Autoantibody in Primary Biliary Cirrhosis and Non-PBC Patients. *Chinese Journal of Hepatology*, **23**, 343-349.
- [14] Heathcote, E.J. (2000) Management of Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, **31**, 1005-1013. <https://doi.org/10.1053/he.2000.5984>