

• 论 著 •

原发性胆汁性肝硬化患者 IgG 型自身抗体检测的临床价值^{*}

董玉琳¹, 张 胜¹, 彭传梅^{1△}, 尧 颖²

(昆明医科大学附属延安医院: 1. 医学检验科; 2. 消化科, 昆明 650051)

摘要:目的 分析原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者的自身免疫性肝病抗体谱及抗核抗体荧光核型,探讨其在 PBC 诊断及临床应用中的意义。方法 选择已确诊的 PBC 患者 67 例及病例对照组 70 例,检测自身免疫性肝病抗体谱,间接免疫荧光法检测抗核抗体,应用 SPSS17.0 统计软件进行分析处理。结果 PBC 患者组阳性检出率以 AMA-M2 抗体、Sp100 抗体及 gp210 抗体为主,抗核抗体荧光核型以核点型和胞浆颗粒型为主。AMA-M2 抗体、Sp100 抗体和 gp210 抗体在 PBC 患者的阳性率显著高于对照组($\chi^2=37.228, 5.492$ 和 $16.292, P<0.01$);而 LKM1 抗体、LC1 抗体、SLA 抗体阳性率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 自身免疫性肝病抗体谱,特别是血清 AMA-M2 阳性是诊断 PBC 的重要指标之一,另外 Sp100 抗体、gp210 抗体也是 PBC 诊断的特征性抗体,其对 AMA-M2 阴性 PBC 的诊断具有重要作用。

关键词:原发性胆汁性肝硬化; 自身抗体; IgG 型抗体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.016 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)02-0198-04

The clinical value of IgG autoantibodies detection in patients with primary biliary cirrhosis^{*}

DONG Yulin¹, ZHANG Sheng¹, PENG Chuanmei^{1△}, YAO Ying²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Gastroenterology, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650051, China)

Abstract: Objective To analyze the spectrum of autoimmune liver disease in patients with primary biliary cirrhosis (PBC) and to investigate the clinical significance of PBC in the diagnosis and clinical application. **Methods** Totally 67 cases of PBC and 70 cases of disease control were selected as the research subjects. Detection of anti nuclear antibodies and indirect immunofluorescence detection of anti nuclear antibodies, using SPSS17.0 statistical software for analysis and processing. **Results** The positive detection rate of PBC patients was mainly AMA-M2 antibody, Sp100 antibody and gp210 antibody, and ANA fluorescent nuclear type was mainly nuclear and cytoplasmic particle type. The positive rates of AMA-M2, anti Sp100 antibody and anti gp210 antibody in PBC patients were significantly higher than those in the control group ($\chi^2=37.228, 5.492$ and $16.292, P<0.01$). In comparison with the control group, there was no significant difference in the positive rate of LKM1 antibody, LC1 antibody and SLA antibody ($P>0.05$). **Conclusion** Antibody spectrum of autoimmune liver disease, especially the AMA-M2 positive serum is one of the important indicators in the diagnosis of PBC, in addition, Sp100 antibody, gp210 antibody is also the characteristic of PBC diagnosis antibody, which has an important role in the diagnosis of AMA-M2 negative PBC.

Key words: primary biliary cirrhosis; autoantibodies; IgG antibody

原发性胆汁性肝硬化(PBC)是一种病因和发病机制尚不完全清楚的慢性进行性胆汁淤积性肝脏病变,病理表现为肝内胆管非化脓性炎症伴有小叶间胆管破坏、门静脉周围炎和肝实质碎屑样坏死,最终进展为肝硬化^[1]。该病多见于中年女性,患者血清中常常出现抗线粒体抗体,此自身抗体是 PBC 的血清学标志性抗体,尤其以 M2 型抗体阳性为主要特征^[2]。另外,还可以出现抗核抗体,包括荧光模型呈现多核点型的抗 Sp100 抗体和抗早幼粒细胞性白血病(PML)抗体,荧光模型呈现核包膜型的抗 gp210 抗体等^[3]。临床上多以皮肤瘙痒、黄疸、肝脾肿大特点,也有研究结果证实,无症状的 PBC 患者在东方人群的数量远远超过国际上目前估计的数量;实际上,中国人的 PBC 发病率和病死率更高^[4]。目前, PBC 的发现和诊断在很大程度上依赖于患者血清自身免疫性肝病相关抗体谱的检测。随着国内外对 PBC 的研究和各种诊断技术的出现,其实验室的检测日益突出,本研究通过检测并分析已经确

诊的 67 例 PBC 患者自身免疫性肝病抗体谱及抗核抗体,探讨 IgG 型自身抗体在 PBC 的诊断及临床治疗中的检测意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在本院住院并接受自身免疫性肝病抗体谱和抗核抗体检测的 PBC 患者 67 例作为 PBC 组,患者经本院消化内科确诊,其中男 12 例(18%),年龄 19~83 岁,平均(54.7±18.3)岁;女 55 例(82%),年龄 20~84 岁,平均(58.4±12.9)岁;患者均有完整的临床和实验室检测资料。对照组选取 70 例患者,男 28 例,年龄 32~83 岁,平均(58.8±15.1)岁;女 42 例,年龄 13~81 岁,平均(53.8±16.3)岁。对照组中有 25 例病毒性肝炎患者,8 例系统性红斑狼疮,9 例系统性硬化症,17 例干燥综合征,2 例混合性结缔组织病,1 例类风湿性关节炎及皮炎,1 例多肌炎,以及其他自身免疫性疾病。有关自身免疫肝病患者的诊断均符合国际相关学会的诊疗指南^[5]。其他所有自身免疫疾病

^{*} 基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学联合专项项目(2015FB086);昆明医科大学研究生创新基金资助项目(2016S43)。

作者简介:董玉琳,女,副主任技师,主要从事临床免疫方向的研究。△ 通信作者, E-mail: meizimh@sina.com。

均符合 2009 年美国风湿病学会标准^[6-7]。慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎的诊断标准分别符合 2010 年慢性乙型肝炎诊断指南^[8]及 2004 年慢性丙型肝炎防治指南^[9]；戊型肝炎诊断标准符合 2009 年戊型肝炎诊疗规范^[10]。2 组间一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 PBC 诊断标准 PBC 的临床诊断标准参照 2000 年美国肝病研究协会(AASLD)对 PBC 的诊断建议^[2],同时也符合美国肝脏病学会 2009 年制订的 PBC 分类标准^[11]。以下 3 条中符合其中 2 条或以上者即可诊断为 PBC:(1)丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)等反映胆汁淤积的生化指标升高;(2)影像学(B 超或胆管造影)检查显示肝外胆管中央和外周的肝内胆管正常;(3)患者血清 AMA 或 AMA-2 阳性;(4)如果患者血清 AMA 或 AMA-2 阴性,则肝穿刺活检组织病理活检符合 PBC 的改变。

1.3 观察指标

1.3.1 检测血液标本 早晨 7:00—8:00 抽取患者空腹血,1 h 内离心处理血样,2 h 内开始检测。

1.3.2 研究指标 包括患者的性别、年龄、自身免疫性肝病抗体谱(AMA/AMA-M2、抗 Sp100 抗体、抗肝肾微粒体 I 型抗体(LKM1)抗体、抗 gp100 抗体、肝细胞溶质抗原 I 型(LC-1)抗体、抗可溶性肝抗原抗体(SLA)抗体,抗核抗体及其荧光模型。

1.4 实验方法 使用德国赛乐美公司生产的免疫印迹法试剂检测肝特异性自身抗体 AMA-M2、核点蛋白 Sp100 抗体、抗 gp210 抗体、LKM-1 和 LC-1 抗体、SLA。使用欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司生产的间接免疫荧光法试剂检测抗核抗体。该公司采用的是人上皮细胞(HEP-2)和灵长类肝脏冰冻组织切片 2 种基质联合检测抗核抗体。所有实验步骤均严格按照该公司提供的说明书和专业人员操作。

1.5 仪器与试剂 免疫印迹法:Seraline HepAK IgG 自身免疫性肝病检测试剂(德国赛乐美公司)。间接免疫荧光法:抗核抗体 IgG 检测试剂(欧盟医学实验诊断有限公司)、LEICA DM2500 型荧光显微镜、CanoScan LiDE110 型扫描仪等。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件包进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 自身免疫性肝病相关抗体阳性检出情况及抗核抗体荧光阳性检出率 PBC 组中阳性检出率分别为着丝点型 10 例,核膜型 6 例,多核点型 21 例,胞浆颗粒型 37 例,核仁型 3 例,主要以胞浆颗粒型为主。其中混合核型占 37.31%(25/67),为胞浆颗粒型与多核点型混合(17/67)、胞浆颗粒型与核膜型混合(3/67)、胞浆颗粒型与着丝点型混合(5/76)。单一核型占 34.32%(23/67)。见表 1。

表 1 PBC 组与对照组抗核抗体荧光模型阳性检出率比较[$n(\%)$]						
组别	n	着丝点型	核膜型	多核点型	胞浆颗粒型	核仁型
PBC 组	67	10(14.93)	6(8.96)	21(31.34)	37(55.22)	3(4.48)
对照组	70	3(4.29)	2(2.86)	3(4.29)	5(7.14)	2(2.86)
χ^2		4.510	2.310	17.340	37.220	0.250
P		0.034	0.128	0.001	0.001	0.613

PBC 的相关抗体 AMA-M2 抗体、Sp100 抗体及 gp210 抗体与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),其余各指标组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。67 例 PBC 患者中,AMA-M2 阴性 PBC 患者有 30 例,其中有 1 例为 Sp100 抗体和 gp210 抗体混合(1/67)。另外,Sp100 抗体阳性 2 例,gp210 抗体阳性 3 例。见表 2。

表 2 2 组中自身免疫性肝病相关抗体阳性检出情况比较[$n(\%)$]							
组别	n	AMA-M2	Sp100	LKM1	gp210	LC1	SLA
PBC 组	67	37(55.22)	11(16.42)	5(7.46)	14(2.90)	3(4.48)	1(1.49)
对照组	70	5(7.14)	3(4.29)	1(1.43)	0(0.00)	2(2.86)	1(1.43)
χ^2		37.228	5.492	2.976	16.290	0.256	0.001
P		0.001	0.019	0.084	0.001	0.613	0.975

2.2 各项自身抗体对 PBC 诊断的灵敏度、特异度、阳性及阴性预测值相关情况 AMA-M2、抗 Sp100 抗体、抗 gp210 抗体的灵敏度分别为 55.22%、16.42%、20.90%;特异度分别为 92.86%、95.71%、100.00%;阳性预测值分别为 88.10%、78.57%、100.00%;阴性预测值为 68.42%、54.47%、56.91%。说明以上抗体为 PBC 的高度特异性抗体。据本组资料分析,每项指标两两比较灵敏度 Sp100 抗体与 gp210 抗体差异无统计学意义($P>0.05$),其他 2 组比较差异均有统计学意义($P<0.01$),其中 AMA-M2 抗体灵敏度最高。特异度 AMA-M2 与 gp210 差异有统计学意义($P<0.05$),其他几项间差异均无统计学意义($P>0.05$),其中抗 gp210 抗体特异度最高,抗 AMA-M2 最低。见表 3。

表 3 各项自身抗体对 PBC 诊断的效能评价(%)				
指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
AMA-M2 抗体	55.22	92.86	88.10	68.42
抗 Sp100 抗体	16.42	95.71	78.57	54.47
抗 gp210 抗体	20.90	100.00	100.00	56.91

2.3 多种抗体检出情况 PBC 组中混合抗体占 31.34%(21/67),其中 AMA-M2 阳性时 AMA-M2 与 Sp100 LKM1 混合 1 例,AMA-M2 与 Sp100、gp210 混合 3 例;AMA-M2 与 Sp100 混合 5 例;AMA-M2 与 gp210、LKM1 混合 1 例;AMA-M2 与 LKM1 混合 2 例;AMA-M2 与 gp210 混合 7 例;AMA-M2 与 LC1 混合 1 例,AMA-M2 阴性 PBC 患者有 30 例,其中有 1 例为 Sp100 抗体和 gp210 抗体混合(1/67)。

3 讨论

近年来,PBC 在城市人口中的发病率有增高的趋势^[12]。有研究表明,PBC 与自身免疫、遗传及分子模拟机制方面有一定联系^[13]。本文 67 例 PBC 患者中女性患者占 82%,平均年龄(58.4±12.9)岁;男性仅占 18%,患者以中老年女性居多。

PBC 患者抗核抗体的常见荧光模型为着丝点型、核膜型、多核点型、核仁型和胞浆颗粒型,AMA-M2 抗体在间接免疫荧光法抗核抗体检测中的荧光核型表现是细胞质内颗粒型;而核仁型和着丝点型抗核抗体多见于进行性硬化症,在 PBC 患者中也有表现;抗 Sp100 抗体在检测的 HEP-2 细胞底物多呈现多核点型荧光模式,它们定位于核体结构中,为 PBC 特异性自

身抗体的靶抗原^[14]。核膜型 ANA 所识别的靶抗原为 gp210、板层素 B 受体 (LBR) 和 gp62^[14]。

本研究 PBC 组中阳性检出率分别为着丝点型 10 例 (14.93%), 核膜型 6 例 (8.96%), 多核点型 21 例 (31.34%), 胞浆颗粒型 37 例 (55.22%), 核仁型 3 例 (4.48%)。其中混合核型占 37.31% (25/67), 为胞浆颗粒型与核点型混合 (17/67), 胞浆颗粒型与核膜型混合 (3/67), 胞浆颗粒型与着丝点型混合 (5/76), 单一核型占 34.32% (23/67), 混合核型略高于单一核型。表明 PBC 患者中胞浆颗粒型, 尤其是含有胞浆颗粒型的混合型对于 PBC 的诊断有很大价值。本研究 PBC 患者的荧光模式以胞浆颗粒性和多核点型为主, 其次为着丝点型和核膜型。着丝点型与核膜型的存在也有可能和进行性硬化症的重叠征有关。而混合核型的高比例存在也显示了重叠征存在的可能性。

有报道表明自出现 AMA 和 AMA-M2 的测定以后, PBC 诊断的特异度和灵敏度均达到 90%~95%^[15]。本文中 AMA-M2 抗体在 PBC 组中的阳性率达 55.22%, 而对照组中仅为 7.14%; 特异度达 92.86%, 但灵敏度仅为 55.22%, 可能与不同地区患者患病差异性有关。本研究结论中 AMA-M2 抗体对于 PBC 的阳性预测值达 88.10%, 阴性预测值稍低。与对照组比较, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。由此可见 AMA-M2 对 PBC 的诊断具有重要作用, 提高了本病的诊断率。根据 AASLD 的诊断标准, 如果 AMA 阳性同时存在典型的临床表现和生化异常, 不需进行肝穿刺活检即可诊断为 PBC。AMA-M2 抗体虽然是 PBC 的特异性抗体, 但在病毒性肝炎或者其他自身免疫性疾病中也可检出, 有文献报道其在干燥综合征中有较高阳性率^[16]。本文数据显示在对照组中, AMA-M2 抗体也有 7.14% 的阳性率, 与此前研究结论相符。

抗 Sp100 抗体靶抗原是相对分子质量为 100×10^3 的可溶性酸性磷酸化核蛋白, 点状分布于细胞核内^[17], 抗 Sp100 对于 PBC 的诊断更具特异度 (94.00%)^[18]。本研究中该抗体在 PBC 患者中阳性率为 16.42%, 在其他肝病患者占 4.29%, PBC 组的检测特异度达 95.71%; 进一步证实了其对于 PBC 的检测特异性。在 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者中, 研究表明抗 Sp100 抗体阳性检出率为 6.66%, 低于 AMA-M2 抗体阳性时患者的比例 (24.30%), 但仍然可认为 Sp100 抗体对于 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者诊断具有重要意义。

抗 gp210 抗体被认为是 PBC 的高度特异性抗体, 其诊断 PBC 的特异度为 96.00%~99.00%, 本研究中其阳性率为 21.00%, 灵敏度为 20.90%, 特异度为 100.00%, 和张洋等^[19]文献报道基本一致。Nakamura 等^[20]研究发现, 仅在 PBC 患者中检测出抗 gp210 抗体, 而其他疾病患者均为阴性, 进一步证实了 gp210 抗体为 PBC 的高度特异性抗体。研究表明在 AMA-M2 抗体阴性的 PBC 患者中, 抗 gp210 抗体阳性检出率为 10.00%。进一步说明抗 gp210 抗体在 PBC 诊断中的重要性。另外, 抗 gp210 抗体阳性的 PBC 患者预后较差, 并和疾病的活动性密切相关, 易发展为肝衰竭^[21]。可能是由于 PBC 患者肝脏小胆管上皮细胞 gp210 的表达增加与小胆管上皮细胞的损伤有关, 抗 gp210 抗体可能参与 PBC 进展至肝衰竭的免疫反应过程^[22]。

本研究中 PBC 的特异性抗体 AMA-M2 抗体、Sp100 抗体及 gp210 抗体与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P <$

0.05)。其余与自身免疫性肝病相关的 LKM1、抗体 LC-1 抗体、SLA 抗体各指标组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。67 例 PBC 患者中, AMA-M2 阴性 PBC 患者有 30 例, 其中有 1 例为 Sp100 抗体和 gp210 抗体混合患者 (1/67)。由此可见 AMA-M2 抗体、Sp100 抗体及 gp210 抗体联合检测可以提高检测阳性率, 进而提高 PBC 的诊断特异性, 降低或避免漏诊情况发生。

综上所述, 同时检测抗核抗体的荧光核型和自身免疫性肝病抗体谱, 既可快速、直观地了解患者的血清自身抗体指标, 也能帮助临床及早对 PBC 患者作出诊断, 使患者得到合理及时的治疗, 改善预后。

参考文献

- [1] Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2005, 353(12):1261-1273.
- [2] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines[J]. Hepatology, 2000, 31(4):1005-1013.
- [3] 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):431-437.
- [4] Wong GL, Hui AY, Wong VW, et al. A retrospective study on clinical features and prognostic factors of biopsy-proven primary biliary cirrhosis in Chinese patients[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(10):2205-2211.
- [5] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2010, 51(6):2193-2213.
- [6] Petri M. Systemic Lupus International collaborating clinic (SLICC) revision of the ACR classification criteria for SLE[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60:895.
- [7] 叶冬青. 红斑狼疮[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:480-504.
- [8] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1):13-24.
- [9] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 慢性丙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4):194-198.
- [10] 中国医师协会感染科医师分会. 戊型肝炎病毒性肝炎诊疗规范[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2009, 36(5):289-292.
- [11] Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2015, 50(1):291-308.
- [12] Roblin X, Bonaz B. Primary biliary cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2005, 353(12):2719-2720.
- [13] 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.
- [14] Worman HJ. Nuclear envelope protein(下转第 203 页)

疗效也得到广泛认可^[11]。其可对胰岛素、皮质醇水平产生影响。在本研究中,采用托吡酯治疗的患者,在治疗后 3、6 个月,患者体质量及体质量指数有一定程度的下降,并且在治疗后 6 个月,患者的血糖、总胆固醇均下降,而高密度脂蛋白相对升高。而与丙戊酸钠对比可见,托吡酯治疗患者的血糖在治疗后 6 个月明显更低,说明托吡酯较丙戊酸钠对患者降低血糖的影响更明显。

研究发现,服用托吡酯后,患者肌肉、脂肪组织对胰岛素的敏感性明显升高,从而降低了患者胰岛素水平,这可能是导致患者血糖下降的重要原因^[12-13]。在对患者的血糖情况的测定中也可发现,治疗后 6 个月患者血糖明显改善,此结果也充分证明了托吡酯有调控癫痫患者血糖的作用。尽管目前尚无机制统一说明丙戊酸钠与托吡酯对癫痫患者血糖的影响机理,但分析其原因除导致胰岛素敏感性增加以外,还可能对脂联素等调控血糖因子产生作用所引起^[14-15]。这与本研究中,治疗后 6 个月患者高密度脂蛋白有一定升高相符。因此,对于部分高体质量癫痫患者,更倾向于使用托吡酯治疗,必要时采用托吡酯联合其他药物治疗效果可能更佳。

在对托吡酯与丙戊酸钠治疗后患者整体疗效的比较中发现,托吡酯治疗后患者的癫痫发作频率减少情况明显优于丙戊酸钠治疗,前者治疗有效率为 90.91%,而后者治疗有效率为 75.00%,前者有效率更高。但这是否与托吡酯可更好地控制患者血糖有密切关系尚待验证。此外,在对患者治疗中不良反应统计表明,不同药物治疗后患者均未出现明显血糖异常及自主神经系统功能异常,但出现少量精神及神经系统反应,差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,托吡酯可明显降低癫痫患者癫痫发作次数,疗效较好。与丙戊酸钠比较,其可在一定程度上影响患者的血糖代谢,降低和调节患者血糖,整体效果良好,安全性高。

参考文献

[1] 苏学宁,徐梅松,王欢,等.托吡酯导致高氨血症 1 例报告[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(5):463.
[2] 欧小凡,林斯革,蔡雪峰,等.托吡酯治疗偏头痛的临床疗效及其对脑血管病变和神经元放电的影响研究[J].中国全科医学,2013,16(2):161-163.

[3] 廖金池,王薇薇,吴逊.托吡酯与代谢性酸中毒[J].临床神经病学杂志,2012,25(4):314-315.
[4] 李光霁,顾浩,郭维嘉,等.基于药性组合模式的托吡酯新功能发现及其作用机制研究[J].中国中药杂志,2014,39(13):2396-2399.
[5] 袁粤,章群.托吡酯致剥脱性皮炎[J].药物不良反应杂志,2014,16(1):42-43.
[6] 熊勋波,王宗喜.托吡酯致剥脱性皮炎 1 例[J].中国医院药学杂志,2012,32(3):239-240.
[7] Rakitin A,Köks S,Haldre S. Valproate modulates glucose metabolism in patients with epilepsy after first exposure[J].Epilepsia,2015,56(11):e172-e175.
[8] 张艳玲.托吡酯对癫痫患儿骨代谢的影响[J].中国妇幼保健,2012,27(21):3369-3371.
[9] 彭建霞,张双,庞保东,等.托吡酯治疗儿童癫痫疗效及不良反应的临床研究[J].现代预防医学,2012,39(8):1917-1918.
[10] 杨理明,陈波,宁泽淑,等.丙戊酸钠与托吡酯对小儿癫痫血清瘦素及体质量指数的影响[J].中国现代医学杂志,2012,22(30):56-59.
[11] 阮学东,陈啸洪.托吡酯治疗小儿癫痫的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2013,29(11):821-822.
[12] 汪东良,彭维杰,张明,等.托吡酯对癫痫患者糖代谢的影响研究[J].中国全科医学,2013,16(3):249-251.
[13] 谭明贤,张书琼,陈胜利.托吡酯与卡马西平治疗部分性癫痫发作的疗效比较[J].重庆医学,2012,41(34):3617-3618.
[14] 阳衡,伍炯星,彭毓荣,等.糖酵解抑制剂抗癫痫机制的新研究进展[J].中国新药与临床杂志,2012,31(7):381-385.
[15] Hadera MG,Mcdonald T,Smeland OB,et al. Modification of astrocyte metabolism as an approach to the treatment of epilepsy: triheptanoin and Acetyl-L-Carnitine[J].Neurochem Res,2016,41(1/2):86-95.

(收稿日期:2016-08-10 修回日期:2016-10-16)

(上接第 200 页)

autoantigens in primary biliary cirrhosis[J].Hepatol Res,2007,37(Suppl 3):S406-S411.
[15] 刘海英,高春芳.原发性胆汁性肝硬化中线粒体及其自身抗体[M].上海:上海科学技术出版社,2006:52.
[16] Liu AH,Zhang CM,Huang CB. Significance of M2 autoantibody detection in primary Sjögren's syndrome[J].Chin J Clinic Health care,2011,14(5):454-456.
[17] Muratori P,Muratori L,Cassani F,et al. Anti-multiple nuclear dots (anti-MND) and anti-Sp100 antibodies in hepatic and rheumatological disorders[J].Clin Exp Immunol,2002,127(1):172-175.
[18] Leachier V. Primary billiard cirrhosis presentation and diagnosis[J].Clin Liver Dis,2003,7(5):741-758.
[19] 张洋,李永哲,冯雪,等.原发性胆汁性肝硬化自身抗体谱

的检测及临床应用[J].中华检验医学杂志,2009,32(7):760-763.
[20] Nakamura M,Shimizu-Yoshida Y,Takii Y,et al. Anti-body titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis[J].J Hepatol,2005,42(3):386-392.
[21] Gao L,Tian X,Liu B,et al. The value of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis[J].Clin Exp Med,2008,8(1):9-15.
[22] 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.

(收稿日期:2016-08-07 修回日期:2016-10-13)