

原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性 肝炎的临床特点分析

黄 敏 陈继红

摘 要 **目的** 提高对原发性胆汁性肝硬化(PBC)和自身免疫性肝炎(AIH)的认识,协助临床诊疗。**方法** 回顾性分析 49 例 PBC 患者和 61 例 AIH 患者的临床、生化、免疫和肝脏组织学方面的特点。**结果** PBC 组和 AIH 组 均为女性高发,两者均以乏力、食欲不振、黄疸、腹胀等症状常见,皮肤瘙痒为 PBC 组相对特异性症状;PBC 组初诊为肝硬化者占 48.8% (24/49),高于 AIH 组 31.1% (19/61);PBC 组门冬氨酸氨基转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、IgM、IgM/IgG 水平、血脂异常及抗线粒体抗体(AMA)阳性率明显高于 AIH 组($P < 0.05$);AIH 组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、IgG 水平及抗平滑肌抗体(ASMA)和抗肝肾微粒抗体(LKM)阳性率明显高于 PBC 组($P < 0.05$)。**结论** PBC 和 AIH 这两种疾病在临床、肝酶、免疫球蛋白、血脂代谢异常及自身抗体方面具有不同特征。

关键词 原发性胆汁性肝硬化 自身免疫性肝炎 临床表现 生化检查 自身免疫抗体

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.024

Clinical Characteristics of Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis. Huang Min, Chen Jihong. Department of gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Key laboratory of Hubei Province for Digestion System Disease, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To improve the understanding of primary biliary cirrhosis(PBC) and autoimmune hepatitis(AIH) and then offer help in the clinical diagnosis and treatment. **Methods** A respective study was made in 49 patients with PBC and 61 patients with AIH. The clinical, biochemical, immunological and histological features of PBC and AIH were compared. **Results** Female predominance were seen and symptoms such as fatigue, anorexia, jaundice, abdominal distension were common among the patients of PBC and AIH, skin itching was relatively specific symptom for PBC. Patients with PBC in the first diagnosis of cirrhosis accounted for 48.8% (24/61), higher than those in AIH 31.1% (19/61). Patients with PBC exhibited higher levels of serum gammaglutamyl transferase(GGT), alkaline phosphatase(ALP), IgM, IgM/IgG, dyslipidemia and the positive rate of anti-mitochondrial antibody(AMA) were significantly higher than those in AIH($P < 0.05$). Serum alanine aminotransterase(ALT), aspartate aminotransterase(AST), the concentration of IgG and the positive rate of anti-smooth muscle antibody(ASMA) and anti-liver kidney microsomal antibody(LKM) were higher in AIH patients($P < 0.05$). **Conclusion** There were different characteristics in aspects of clinical, liver enzymes, immune globulin, blood lipid metabolism abnormalities and autoimmune antibodies among PBC and AIH patients.

Key words Primary biliary cirrhosis; Autoimmune hepatitis; Clinical feature; Biochemical examination; Autoimmune antibody

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)均属于自身免疫性肝病,在一定程度上有着各自的特点,但两者由于临床表现症状相似,无特异性,容易造成混淆、漏诊和误诊。随着肝病自身抗体检查的应用,PBC 和 AIH 疾病检出率不断提高。本研究针对 PBC 和 AIH 疾病的临床、肝功能生化、血脂、免疫球蛋白、肝脏组织学等特点进行比较,来提高对该类疾

病的认识、早期诊断和早期治疗。

对象与方法

1. 对象:本研究收集了武汉大学人民医院自 2013 年 1 月~2016 年 3 月期间诊断为原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性肝炎的病例,共收录 110 例患者,其中 PBC 49 例, AIH 61 例。AIH 诊断均符合 2010 年美国肝病研究学会(AASLD)制定的自身免疫性肝炎的诊断标准^[1]。PBC 诊断均符合 2009 年 AASLD 制定的诊断标准^[2]。

2. 方法:回顾性分析患者的一般资料如性别、年龄、病程、临床表现、并发症及并存疾病,实验室检查如肝功能生化、血脂、肝病自身免疫性抗体、免疫球蛋

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科、消化系统疾病湖北省重点实验室

通讯作者:陈继红,主任医师,博士生导师,电子信箱:chenjihong2@medmail.com.cn

白及病理检查等。

3. 统计学方法: 计量资料采用以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以例数及所占百分比表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况: PBC 组男性患者 7 例 (14.3%), 女性患者 42 例 (85.7%), 男性: 女性 1: 5.99; AIH 男性患者 18 例 (29.5%), 女性患者 43 例 (70.5%), 男性: 女性为 1: 2.39, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PBC 患者年龄 33 ~ 81 岁, 平均年龄 56.43 ± 10.36 岁, 以 50 ~ 59 年龄段比例最高 (38.8%); AIH 患者年龄 27 ~ 86 岁, 平均年龄 55.2 ± 13.63 岁, 以 50 ~ 59 年龄段比例最高 (39.3%), 详见图 1。PBC 患者发病病程为 12h ~ 20 年不等, AIH 患者发病病程为 1 天 ~ 16 年不等, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PBC 和 AIH 两组均无该病家族史, PBC 组中有 2 例合并

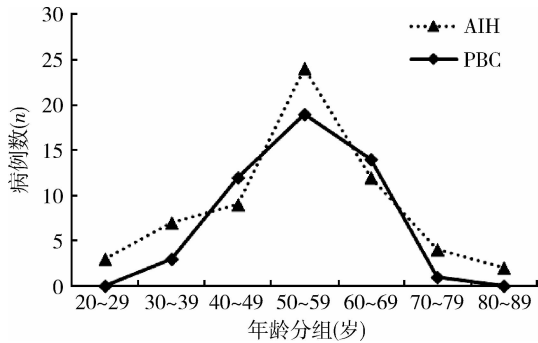


图 1 PBC 组和 AIH 组年龄段分布情况

巨细胞病毒感染, 2 例有饮酒史; AIH 组中有 1 例合并巨细胞病毒感染, 1 例有饮酒史, 2 例有病前服用损肝药物史。

2. 常见临床症状和体征: PBC 组有 10.2% 的患者无明显临床症状, 主要是在体检时发现, 有临床症状的依次表现为乏力 (38.8%)、食欲不振 (33.3%)、黄疸 (26.5%)、腹胀 (22.4%)、皮肤瘙痒 (18.4%)、呕血或黑便 (10.2%)、关节痛 (6.1%), 其他少见有恶心、呕吐、发热、胸闷、腹痛、腹泻、体重下降等。AIH 有 18.2% 的患者无明显临床症状, 主要是在体检时发现, 有的临床症状依次表现为乏力 (41.0%)、食欲不振 (36.1%)、黄疸 (24.6%)、腹胀 (24.6%)、胸闷 (9.8%)、呕血或黑便 (8.2%)、体重减轻 (8.2%), 其他少见症状有恶心、呕吐、发热、腹痛等, 两组各症状间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3. 主要并发症及并存疾病: PBC 组肝硬化患者有 28 例 (57.1%), 其处于失代偿期者有 19 例 (38.8%), 代偿期者 9 例 (18.3%), 初诊者有 24 例 (48.8%); AIH 肝硬化患者有 24 例 (39.3%), 其中处于失代偿期者有 18 例 (29.5%), 代偿期者有 6 例 (9.8%), 初诊 19 例 (31.1%)。PBC 组和 AIH 组存在胃食管静脉曲张的患者各 10 例 (20.4%, 16.4%) 其均有反复消化道出血史, 存在腹积液的患者分别为 10 例 (20.4%) 和 11 例 (18.0%), 发生肝性脑病者分别为 5 例 (10.2%) 和 3 例 (4.9%)。PBC 组和 AIH 组合并结缔组织疾病的患者分别为 11 例 (22.4%) 和 12 例 (19.7%), 详见表 1。

表 1 PBC 组和 AIH 组合并结缔组织疾病的情况 [n(%)]

组别	n	自身免疫性甲状腺疾病	类风湿性关节炎	干燥综合征	系统性红斑狼疮	系统性硬皮病
PBC	11	6(54.5)	2(18.2)	2(18.2)	1(9.1)	0(0.0)
AIH	12	6(50.0)	3(25.0)	1(8.3)	1(8.3)	1(8.3)

4. 肝功能生化: PBC 组 GGT、ALP 水平明显高于 AIH 组 ($P = 0.000$), AIH 组 ALT、AST 水平明显高于

PBC 组 ($P = 0.000$), PBC 组胆红素水平高于 AIH 组, 但两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

表 2 PBC 和 AIH 患者肝功能生化结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	TBIL(μ mol/L)	DBIL(μ mol/L)
PBC	81.52 $\pm$ 55.59	108.17 $\pm$ 114.55	433.52 $\pm$ 334.17	336.83 $\pm$ 279.05	70.71 $\pm$ 94.10	53.20 $\pm$ 78.91
AIH	300.74 $\pm$ 542.7	267.73 $\pm$ 142.15	165.41 $\pm$ 179.52	157.44 $\pm$ 98.95	48.05 $\pm$ 53.33	32.99 $\pm$ 44.84
P	0.007	0.000	0.000	0.000	0.119	0.099

5. 免疫球蛋白: PBC 组 IgM、IgM/IgG 水平明显高于 AIH 组 ($P = 0.000$); AIH 组 IgG 水平明显高于

PBC 组 ($P = 0.000$), 详见表 3 和表 4。

表3 PBC和AIH患者免疫球蛋白结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IgG (g/L)	IgM (g/L)	IgM/ IgG
PBC	15.68 ± 5.58	4.63 ± 1.99	0.25 ± 0.13
AIH	26.83 ± 6.13	1.95 ± 0.97	0.12 ± 0.50
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

表4 PBC和AIH患者免疫球蛋白高于正常值的情况分析 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	IgG (>16g/L)	IgM (>3.45g/L)
PBC	20	6(30.0)	15(75.0)
AIH	23	15(65.2)	4(17.4)
<i>P</i>		0.000	0.000

6. 血脂: PBC 组总胆固醇 (Tch)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL - Ch) 平均水平高于 AIH 组, 但两者之间, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 PBC 组 Tch、TG、LDL - Ch 异常者均高于 AIH 组 ($P = 0.000$), 详见表 5 和表 6。

表5 两组患者血脂结果 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	Tch	TG	LDL - Ch
PBC	5.92 ± 3.15	2.00 ± 1.16	3.50 ± 3.64
AIH	4.85 ± 2.67	1.61 ± 1.02	2.70 ± 2.29
<i>P</i>	0.11	0.123	0.261

表6 两组患者血脂升高结果分析 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	Tch (> 5.2mmol/L)	TG (> 1.7mmol/L)	LDL - Ch (> 3.1mmol/L)
PBC	39	23(79.0)	19(49.0)	12(33.0)
AIH	43	11(26.0)	15(34.9)	5(12.0)
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

7. 自身抗体谱检查: PBC 组及 AIH 组抗核抗体 (ANA) 阳性比例均 > 90%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PBC 组 AMA 阳性率及 ANA 核型中着丝点和线粒体型水平显著高于 AIH 组 ($P < 0.01$), 而 AIH 组 ASMA、LKM 阳性率较低, 但显著高于 PBC 组 ($P < 0.01$), 详见表 7。

表7 110例自身免疫抗体检查情况 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	ANA	ANA 核型							ASMA	LKM	AMA
			着丝点	颗粒	胞质	核仁	核周	核点	线粒体			
PBC	49	45(91.8)	12(24.5) *	15(30.6)	9(18.4)	0(0)	1(2.0)	2(4.1)	20(40.8) *	2(4.1)	0(0)	49(100.0) *
AIH	61	60(98.4)	5(8.2)	37(60.7) *	19(31.1) *	3(4.9)	2(3.3)	2(3.3)	2(3.3)	13(21.3) *	6(9.8)	3(4.9)

与 AIH 比较, * $P < 0.01$

8. 病理检查: PBC 组中有 3 例行肝穿刺活组织检查, 有 2 例表现为汇管区浆细胞浸润, 1 例表现为胆管上皮样坏死; AIH 组中有 2 例肝穿刺活组织检查, 均表现为汇管区淋巴细胞浸润。

讨 论

自身免疫性肝病是一种少见疾病, 但其有较显著的发生率和病死率, 包括原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、自身免疫性肝炎 (AIH)、原发性硬化性胆管炎 (PSC) 以及重叠综合征 (OS), 以前两者多见。随着近几年该病的报道率的增加, 逐渐引起了众多临床医师及研究者的重视, 但对其认识仍有不足。

本研究显示, PBC 和 AIH 均好发于女性, 发病年龄以 40 岁以上人群为主, 两者均以 50 ~ 59 岁年龄段发病比例最高, 与郑盛等^[3] 研究结果相似。两者最常见临床症状均为乏力、食欲不振、黄疸、腹胀, 无明显差异, PBC 和 AIH 患者无明显临床症状的分别占 10.2% 和 18.2%, 常因体检发现肝功能异常就诊, 因此在疾病早期仅凭临床症状区别或诊断自身免疫性肝病很困难。PBC 组皮肤瘙痒症状占 18.5%, 而

AIH 组无此症状, 说明皮肤瘙痒可能为 PBC 疾病的相对特异性症状, 其与胆汁淤积有关, 有昼夜节律, 主要发生在夜间, 严重影响了患者的睡眠和睡眠质量^[4]。PBC 和 AIH 初诊时已为肝硬化者分别占 48.8% 和 31.1%, 其中处于失代偿期者分别为 38.8% 和 29.5%, 说明这两种疾病早期诊断率低, 首诊为肝硬化时多数处于失代偿期, 且 PBC 更明显。相对于其他自身免疫性肝病, AIH 早期治疗效果较好, 部分患者甚至可出现纤维化逆转, 不会转为肝硬化, 但目前尚无 PBC 相关报道^[5]。PBC 疾病早期治疗可延缓组织学的进展, 早期诊断有助于 PBC 和 AIH 疾病的早期治疗, 改善预后。

自身免疫性肝病往往合并一种或多种其他自身免疫性疾病, 本资料结果显示 PBC 和 AIH 合并肝外自身免疫性疾病分别占 22.4% 和 19.7%, 比例偏低, 且自身免疫性甲状腺疾病比例最高, 分别为 54.5% 和 50.0%, 其次为类风湿性关节炎 (18.2%, 25.0%) 和干燥综合征 (18.2%, 8.3%), 与 Takahashi 等^[6] 和 Michael 等^[7] 研究不相符。结果表明 PBC 和

AIH 合并的自身免疫性疾病主要为干燥综合征,其次为甲状腺疾病、类风湿性关节炎,这可能与地区不同和对该病认识有差异等原因有关。

PBC 疾病以 ALP、GGT 升高为主,而 AIH 以 ALT、AST 升高为主,这与其发病机制有关,PBC 是慢性进行性胆汁淤积性肝病,早期即可造成小胆管和微胆道阻塞,影响胆汁排泄,而 GGT 和 ALP 经胆道由胆汁排出;AIH 发病机制尚不明确,目前认为是多种因素如环境、遗传易感性、免疫失衡等造成机体产生自身抗体攻击肝脏造成肝细胞损害,ALT 和 AST 主要存在于肝细胞中,肝细胞受损后肝酶入血进而升高。最近有文献报道,54%~92% 的 PBC 疾病以 IgM 升高为主,90%~100% AIH 疾病以 IgG 升高为主,与本研究结果相似^[8~10]。最近有研究显示 IgM/IgG 可被用来鉴别 PBC、AIH 及 OS^[10~12]。本研究显示 PBC 组 IgM/IgG 明显高于 AIH 组,支持这一理论。

本研究结果显示 PBC 疾病合并血脂异常的人群明显高于 AIH 组,包括血清胆固醇(Tch)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDC-Ch),尤其是胆固醇。有研究表明 PBC 疾病的血脂水平明显高于肝炎肝硬化组,且在疾病早期升高最明显^[13]。有研究表明该病患者的心血管事件的危险未增加,但近期有文献报道其风险增加,其原因机制尚有待与深入研究,且对于该类患者合并高血脂是否常规行降脂目前仍存在着争议^[14~17]。

自身抗体的检测是诊断自身免疫性肝病的重要手段,本研究中行组织学检查者甚少,其可能与就诊患者年龄偏大、首诊已处于肝硬化失代偿期等不能耐受或不能接受肝穿刺活检等原因有关,在这种情况下自身抗体检测显得尤为重要。但肝脏组织学检查仍然是诊断该类疾病的金标准,且该类疾病治疗效果与病理分型明显相关,因此必要时可行肝脏病理学检查。

本研究结果显示 PBC 和 AIH 组 ANA 阳性率均高达 90% 以上,无明显差异性,ANA 主要用于区别免疫性疾病与非免疫性疾病。PBC 组抗核抗体核型中以着丝点型和线粒体型为主,其次为颗粒型和胞质型,AIH 以颗粒型和胞质型为主。有研究表明 PBC 以核膜型、核多点点型抗核抗体或胞质型为主,AIH 以均质型为主^[2,18,19]。抗核抗体核型的分析有助于自身免疫性肝病的鉴别,但目前的研究显示抗核抗体核型在 PBC 和 AIH 疾病中结果不一致,有待于开展多中心、大样本的研究^[20]。PBC 组 AMA 阳性率达 100% 明显高于 AIH 组,其与大量研究结果基本一

致。2009 年 AASLD 制定的 PBC 诊断标准显示,排除其他原因的 ALP 升高结合 AMA 和(或)AMA-M2 阳性,可确诊 PBC,不需依靠肝穿刺活检确诊。可见 AMA 为 PBC 相对特异性抗体,对诊断 PBC 至关重要。AIH 组 ASMA、LKM 阳性率分别为 21.3%、9.8%,虽高于 PBC 组,但其比例均较低,AIH 缺乏相对特异性抗体,除上述两项抗体外,其他患者(69.9%)主要依据 ANA 阳性并结合其他临床资料来诊断。

总之,PBC 和 AIH 疾病在临床表现及实验室检查方面在一定程度上各具特征性,重视对自身免疫性肝病的识别及分类,可减少漏诊、误诊,以便早期干预及正确治疗。

参考文献

- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, *et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2010, 51(6): 2193-2213
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, *et al.* Primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 291-308
- 郑盛, 杨晋辉, 尤丽英, 等. 208 例自身免疫性肝病临床分析[J]. *临床内科杂志*, 2012, 29(2): 101-104
- Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1565-1575
- Czaja AJ. permanent drug withdrawal is desirable and achievable for autoimmune hepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10): 1043-1058
- Takahashi T, Miura T, Nakamura J, *et al.* Plasma cells and the chronic nonsuppurative destructive cholangitis of primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2012, 55(3): 846-855
- Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, *et al.* Autoimmune hepatitis[J]. *Lancet*, 2013, 382(9902): 1433-1444
- Lee H, Stapp RT, Ormsby AH, *et al.* The usefulness of IgG and IgM immunostaining of periportal inflammatory cells(plasma cells and lymphocytes) for the distinction of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis and their staining pattern in autoimmune hepatitis - primary biliary cirrhosis overlap syndrome[J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 133(3): 430-437
- Takahashi T, Miura T, Nakamura J, *et al.* Plasma cells and the chronic nonsuppurative destructive cholangitis of primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2012, 55(3): 846-855
- Moreira RK, Revetta F, Koehler E, *et al.* Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(4): 453-457
- Cabibi D, Tarantino G, Barbaria F, *et al.* Intrahepatic IgG/IgM plasma cells ratio helps in classifying autoimmune liver diseases[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(8): 585-592
- Abe K, Takahashi A, Nozawa Y, *et al.* The utility of IgG, IgM, and CD138 immunohistochemistry in the evaluation of autoimmune liver diseases[J]. *Med Mol Morphol*, 2014, 47(3): 162-168

(下转第 107 页)

- definition and assessing new clinical criteria for septic shock[J]. JAMA, 2016, 315(8): 775 – 787
 - 2 马岳峰, 徐正宽, 刘志海. 脓毒症抗炎治疗的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(2): 120 – 123
 - 3 Constantin M, Choi AJ, Cloonan SM, *et al.* Therapeutic potential of heme oxygenase – 1/carbon monoxide in lung disease[J]. Int J Hypertens, 2012, 2012: 859235
 - 4 Luo YP, Jiang L, Kang K, *et al.* Hemin inhibits NLRP3 inflammatory activation in sepsis – induced acute lung injury, involving heme oxygenase – 1[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 20(1): 24 – 32
 - 5 Cao TH, Jin SG, Fei DS, *et al.* Artesunate protects against sepsis – induced lung injury via heme oxygenase – 1 modulation[J]. Inflammation, 2016, 39(2): 651 – 662
 - 6 Wang Q, Wu X, Tong X, *et al.* Xuebijing ameliorates sepsis – induced lung injury by downregulating HMGB1 and RAGE expressions in mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 860259
 - 7 Liu MW, Wang YH, Qian CY, *et al.* Xuebijing exerts protective effects on lung permeability leakage and lung injury by upregulating Toll – interacting protein expression in rats with sepsis[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(6): 1492 – 1504
 - 8 周莉莉, 常瑞明, 蒋龙元, 等. 血必净对脓毒症大鼠回肠黏膜形态学的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2009, 18(7): 707 – 710
 - 9 陈华文, 李树生, 祝伟. 血必净注射液对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用[J]. 内科急危重症杂志, 2011, 17(2): 91 – 92
 - 10 曹天辉, 蒋磊, 康凯, 等. 青蒿琥酯上调血红素氧合酶 – 1 对脓毒症小鼠急性肺损伤的作用研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(11): 1227 – 1233
 - 11 Rittirsch D, Huber – Lang MS, Flierl MA, *et al.* Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 31 – 36
 - 12 Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome[J]. J Clin Invest, 2012, 122(8): 2731 – 2740
 - 13 Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis[J]. Nature, 2002, 420(6917): 885 – 891
 - 14 Remick DG, Bolgos G, Copeland S, *et al.* Role of interleukin – 6 in mortality from and physiologic response to sepsis[J]. Infect Immun, 2005, 73(5): 2751 – 2757
 - 15 Rossaint J, Zarbock A. Pathogenesis of multiple organ failure in sepsis[J]. Crit Rev Immunol, 2015, 35(4): 277 – 291
 - 16 Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, *et al.* Anti – cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia[J]. Nature, 1987, 330(6149): 662 – 664
 - 17 Riedemann NC, Neff TA, Guo RF, *et al.* Protective effects of IL – 6 blockade in sepsis are linked to reduced C5a receptor expression[J]. J Immunol, 2003, 170(1): 503 – 507
 - 18 Tamion F, Richard V, Renet S, *et al.* Protective effects of heme – oxygenase expression against endotoxic shock: inhibition of tumor necrosis factor – alpha and augmentation of interleukin – 10[J]. J Trauma, 2006, 61(5): 1078 – 1084
 - 19 Tamion F, Richard V, Renet S, *et al.* Protective effects of heme – oxygenase expression against endotoxic shock: inhibition of tumor necrosis factor – alpha and augmentation of interleukin – 10[J]. J Trauma, 2006, 61(5): 1078 – 1084
 - 20 Fei D, Meng X, Zhao M, *et al.* Enhanced induction of heme oxygenase – 1 suppresses thrombus formation and affects the protein C system in sepsis[J]. Transl Res, 2012, 159(2): 99 – 109
 - 21 Fei D, Meng X, Kang K, *et al.* Heme oxygenase – 1 modulates thrombomodulin and activated protein C levels to attenuate lung injury in cecal ligation and puncture – induced acute lung injury mice[J]. Exp Lung Res, 2012, 38(4): 173 – 182
 - 22 Deng J, Huo D, Wu Q, *et al.* Xuebijing for paraquat poisoning[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 7: CD010109
 - 23 周长福, 李志军, 刘红栓. 血必净联合前列腺素 E₁ 对肺纤维化大鼠转化生长因子 – β 1 的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(3): 186
 - 24 李志军, 刘红栓, 王今达. 血必净联合前列腺素 E₁ 防治急性肺纤维化的实验研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(3): 255 – 259
 - 25 周圆圆, 张泓. Nrf2 – ARE 信号通路在神经系统疾病中的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(4): 444 – 446
 - 26 Reddy NM, Potteti HR, Mariani TJ, *et al.* Conditional deletion of Nrf2 in airway epithelium exacerbates acute lung injury and impairs the resolution of inflammation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(6): 1161 – 1168 (收稿日期: 2016 – 06 – 17)
(修回日期: 2016 – 07 – 02)
-
- (上接第 89 页)
- 13 宋书宁, 张福奎, 乌力吉, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者的血脂观察[J]. 北京医学杂志, 2006, 28(11): 700
 - 14 Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, *et al.* Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis[J]. Gut, 2002, 51(2): 265 – 269
 - 15 Solaymani – Dodaran M, Aithal GP, Card T, *et al.* Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population – based cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(11): 2784 – 2788
 - 16 Doycheva I, Chen C, Pan JJ, *et al.* Asymptomatic primary biliary cirrhosis is not associated with increased frequency of cardiovascular disease[J]. World J Hepatol, 2011, 3(4): 93 – 98
 - 17 Wang C, Zhao P, Liu W. Risk of incident coronary artery disease in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(9): 2921 – 2924
 - 18 Ghonaim M, Al – Ghamdi A, El – Bana H, *et al.* Autoantibodies in chronic liver disease[J]. Egypt J Immunol, 2005, 12: 101 – 111
 - 19 黄毅, 马晓宁, 伍严安, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者抗核抗体荧光核型的表现及意义[J]. 临床检验杂志, 2006, 24(2): 153
 - 20 Sener AG. Autoantibodies in autoimmune liver diseases[J]. APMIS, 2015, 123(11): 915 – 919 (收稿日期: 2016 – 06 – 15)
(修回日期: 2016 – 06 – 27)