

原发性胆汁性肝硬化发病机制研究进展

赵 臣, 夏 薇, 李永哲

■背景资料

原发性胆汁性肝硬化(PBC)是一种累及中小胆管的慢性肝病,病情反复发作,迁延不愈,患者以女性为主,且发病率逐年升高。PBC是一种自身免疫性疾病,他的发病机制目前尚未完全阐明,现在认为遗传易感性、免疫机制、感染因素及化学物质等方面因素参与了PBC的发病机制。了解PBC的发病机制对于采取合理的治疗方案,降低其发病率和死亡率意义重大,本文就遗传易感性、免疫机制、感染因素及化学物质等几方面对PBC发病机制的研究进行了综述,并对HLA II类抗原、非HLA遗传性基因、AMA、ANA及抗EPO抗体、感染因素以及化学物质与PBC发病机制的关系进展进行了重点介绍。

赵臣, 李永哲, 中国医学科学院, 中国协和医科大学, 北京协和医院检验科 北京市 100730
夏薇, 吉林省北华大学, 吉林医学院 吉林市 132000
国家自然科学基金资助项目, No. 30471617
国家高技术研究发展计划(863计划)重大专项基金资助项目, No. 2002AARZ2011
通讯作者: 李永哲, 100730, 中国医学科学院, 中国协和医科大学, 北京协和医院检验科, yongzhelipumch@yahoo.com.cn
电话: 010-65295416 传真: 010-65295416
收稿日期: 2006-01-11 接受日期: 2006-02-08

摘要

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)的病因不清,国内外学者从多个角度入手对其发病机制进行了深入研究并提出了多个假设,取得了较大进展。PBC患者的家庭成员有较高的患病风险,且其一级亲属多伴有其他自身免疫性疾病;PBC与HLA II型抗原关系较密切,但欧美各国与中国研究结果存在差异,说明PBC的遗传学与流行病学可能与地理分布有关;非HLA遗传因素单核苷酸多态性(SNPs)在CTLA-4、IL、维生素D及细胞色素P450等方面的研究都取得了不同进展;PBC易感性还可能与X连锁基因相关;近期利用重组丙酮酸脱氢酶复合物E2亚单位(PDC-E2)特异性二聚体IgA单克隆抗体(mAbs)杆状病毒表达系统对AMA进行的研究阐述了IgA在PBC患者胆管上皮细胞(BECs)损伤中的作用,并提出了新的假设。对Sp 100的研究发现其对抗原始内皮细胞血管生成中的作用,与PBC的发病存在一定关系。近来不断有新的物质被鉴定与PBC发病相关。

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 自身免疫; 环境因素; 发病机制; 感染

赵臣, 夏薇, 李永哲. 原发性胆汁性肝硬化发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(7):702-708
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/702.asp>

0 引言

PBC是一种慢性胆汁淤积性肝病,病因不清,他导致进行性非化脓性中、小肝内胆管破坏,最后肝硬化和衰竭,女性患者多见,发病高峰为50-60岁,最高发病率为400例/百万人^[1-2]。目前

PBC被认为是一种典型的自身免疫性疾病,具有高特异性的自身抗体,他的发生和发展与环境因素及个体易感性密切相关,下面我们从基因、免疫与环境等角度探讨PBC发病机制。

1 PBC的遗传易感性

1.1 家族聚集性PBC PBC患者的家庭成员有较高的患病风险,在以往的研究中发现,PBC患者家庭内常有多个病例发生,各国对此报道不一。Arbour *et al*^[3]报道,PBC患者家庭成员中21岁以上的一级亲属患病风险为4%,但如果仅考虑妇女则为10%。而对冰岛PBC患者的相关研究中发现,在85个一级亲属中只有一个受影响^[4]。研究发现,PBC患者亲属中,轻度的特异性免疫失调普遍存在。Watt *et al*^[5]发现,160个PBC患者中14%的一级亲属至少有一种自身免疫病,其中,系统性硬皮病是最常见的。Arbour *et al*^[3]的研究中PBC患者一级亲属有21%存在自身免疫性疾病,其中关节炎占60%,甲状腺病16%,SLE12%,说明PBC和其他自身免疫性疾病有强烈的基因遗传倾向,并且与其他常见环境因素结合在一起。而在Bittencourt *et al*^[6]的研究中,26个患者5%的一级亲属中有自身免疫性疾病(如:关节炎、SLE、甲状腺病等),且母体和姐妹组合最常发生,而经血清自身抗体检测,大多数病例没有伴随自身免疫病临床症状。

1.2 MHC与PBC

1.2.1 HLA I类抗原 以往的研究认为人类白细胞抗原(HLA) I与PBC之间没有伴随关系,但Invernizzi *et al*^[7]认为,过去的研究由于时间和条件的限制,在病例采集及实验方法上均存在一定缺陷,他的小组研究了186个意大利PBC患者,并用558名年龄、性别及地理分布相匹配的健康人做对照,结果发现,在PBC进展过程中HLA-DRB1*11显著减少,没有发现HLA-DRB1*08伴随关系,B*15, B*41, B*55 和B*58等位基因在PBC中出现频繁。HLA多态性出现频率在进展及非进展期以及伴或不伴AMA的PBC患者中相似。因此他认为PBC与HLA I类基因存在联系。

1.2.2 HLA II类抗原 对HLA II类抗原等位基因在高加索人与亚洲人中与PBC伴随关系的研究很广泛. 以往欧美各国的研究中, HLA-DR8(DRB1*08)在PBC患者中显著高于对照组; 数据表明DR8可能是高加索地区PBC发病的危险因素^[8]. 英国Donaldson *et al*^[9]发现, 晚期患病组HLA DRB1*0801-DQA1*0401-DQB1*0402单体型基因显著升高, 但在早期患者中没有发现. 证明HLA DRB1*0801-DQA1*0401-DQB1*0402伴随PBC的进展. Mullarkey *et al*^[8]证明, 少数PBC患者中存在1个DRB1*08-DQA1*0401-DQB1*04单倍型伴随基因. 而Invernizzi *et al*^[7]与Bittencourt *et al*^[10]在美国和巴西的研究却未证实这种伴随的存在. Liu *et al*^[11]对中国地区PBC患者的研究发现, DRB1*0701的频率与对照组相比显著升高. 没有发现HLA-DRB1*08伴随现象. A*2等位基因在PBC组出现频率很高. 其他A、B和DRB1等位基因在患者组及对照组相似. 据此说明中国人对PBC易感性伴随DRB1*0701等位基因, 与北美、南美、北欧甚至日本不同. 但是这种伴随情况并不是严格出现在任何特殊的患者中, 并且指出HLA DRB1第78号位上的缬氨酸可能在PBC的发病机制上起着重要的作用. 总之, HLA II类抗原与PBC的伴随关系相当复杂, PBC的遗传背景及流行病学分布可能与地理分布相关.

1.2.3 HLA III类抗原 以往研究中发现, 一个区域基因多态性升高能产生更频繁的TNF1变化^[12], Fan *et al*^[13]认为, 尽管TNF- α *2百分率在PBC患者中下降, 但在中国PBC患者及健康对照之间没有显著差别. 结果表明中国人TNF基因型与疾病的易感性和起病之间没有伴随关系. Bittencourt *et al*^[10]发现PBC患者中TNFA与细胞毒性T细胞受体4(CTLA-4)等位基因之间没有伴随关系. 组织学也显示HLA与TNFA及CTLA-4等位基因不相关. 因此认为巴西人PBC易感性与HLA-DR、DQ抗原及CTLA-4无伴随关系, TNFA对疾病进展没有影响.

1.2.4 非HLA遗传性基因 研究表明, PBC中单核苷酸多态性(SNPs)与调节免疫反应有关. CTLA-4是一种负调节蛋白, 在CD4(+)T细胞激活中起至关重要的作用, Fan *et al*^[14]发现, CTLA-4基因外显子49A/G多态性(A49G SNP)在PBC及对照组间有显著的伴随关系, 并且G等位基因与对照组相比显著升高. 尽管CTLA-4外显子1启动子基因型分布在PBC患者及对照组

间无显著不同, GG-CC在患者组中是升高的. 因此认为CTLA-4基因多态性与中国人PBC易感性相关. 而Bittencourt *et al*^[10]认为, PBC易感性与HLA-DR、DQ抗原及CTLA-4无伴随关系. Donaldson *et al*^[9]发现, PBC患者中IL-1B*1,1及IL-1RN*1,1基因型水平较高, 而IL-1B*1,2、IL-1B*2,2及IL-1RN*1,2基因型水平较低. IL-1B*1,1基因型分布的不同在早期患者中更显著, 而IL-1RN基因型分布在患病早期与晚期是相似的. 数据表明IL-1等位基因是疾病易感性和进展程度的双重标志, 他可能影响疾病的进展. Fan *et al*^[15-16]发现, 大部分中国人包括患者和健康对照者伴有IL-1B 1,1基因型, PBC患者和对照组无差异. 在PBC与对照之间IL-1RN基因多态性有显著统计学意义. PBC患者IL-1RN1,1基因型频率显著升高, IL-1RN1,2基因型显著下降. 而77例PBC患者中有4例表达IL-6-174GG基因型, IL-6-174GG的出现频率与对照组相比显著升高. 没有发现IL-10启动子基因型在AIH和PBC中与对照组有差异. 说明IL-1RN与IL-6 -174G/C基因多态性与中国PBC患者相伴随. 维生素D受体基因的SNPs在一些实验中的研究相互矛盾, Fan *et al*^[17]发现中国人VDR基因多态性的分布与韩国、日本相似, 与德国及西班牙人不同. PBC患者Bb表现型携带者的百分率与健康对照组相比显著降低, 而bb表现型携带者的百分率与健康对照组相比显著升高. 在中国PBC患者中发现PBC和VDR的BsmI之间存在显著的伴随关系. Kimura *et al*^[18]对编码细胞色素P450(CYP)2E1和2D6进行了基因分析, 没有发现多态现象伴随PBC易感性, 而CYP2E1 c2等位基因与疾病严重程度有关. 此外, Hiraide *et al*^[19]没有发现PBC患者与正常对照组间在Fas多态性基因型的等位基因频率方面有统计学意义.

最近, 关于双生子与PBC的关系也受重视, 而Selmi *et al*^[22]在世界范围内1400个家庭中选择16对双生子进行研究, 结果发现, 16对双生子中8对是单卵双生子, 8对中有5对均患PBC, 患病一致率为63%. 在双卵双生子中, 没有发现PBC一致性. 有趣的是, 单卵双生子的发病年龄均在4-5岁, 但在病史及病情严重程度却不一致. 说明其患病情况不仅是遗传学的作用, 后天因素和环境因素也起着至关重要的作用.

1.3 PBC与性染色体 X连锁基因已知决定性别相关特征, 他还调节免疫功能, 特别是维持耐受.

■ 研究前沿

目前对PBC的研究热点集中在遗传、自身抗体、感染及化学因素方面. 尤其是近年来提出的HLA抗原、细菌*N. aromaticivorans*及多种食品添加剂在PBC发病机制中的作用越来越受到重视.

Invernizzi *et al*^[23]研究了100例PBC妇女、50例慢性肝炎、50例健康对照外周血单个核细胞X单体率,结果发现所有组X单体率均随年龄增高而上升,但PBC组显著高于对照组,他认为伴X基因单倍量不足可能是女性自身免疫病突出的关键因素.最近Invernizzi *et al*^[24]再次对女性系统硬皮病(SSc)、自身免疫性甲状腺疾病(AITD)及年龄匹配的健康妇女外周血单个核细胞作X单体存在率进行了研究,结果发现X单体随年龄升高而增加.X单体存在率SSc及AITD显著高于健康对照妇女.重要的是,X单体率在外周T和B淋巴细胞中比其他血细胞中要常见得多,并且在男性胎儿中不存在.这些数据强调了SSc和AITD妇女染色体异常是常见的^[25].结合PBC主要影响绝经后妇女的事实,说明PBC易感性可能与X连锁基因相关.

2 PBC的免疫机制

2.1 自身抗体 (1)抗线粒体抗体(AMA/AMA-M2):高滴度血清AMA是PBC的敏感性指标,超过95%的患者血清中都能检测到^[1];AMA可分为A1-A9共9个亚型,其中M2为PBC特异性抗体.AMA-M2的靶位是2-氧酸脱氢酶(2-OADC)复合物家族成员,包括丙酮酸脱氢酶复合物E2亚单位(PDC-E2)、支链2-氧酸脱氢酶复合物、酮戊二酸脱氢酶复合物和二氢硫辛酰胺脱氢酶结合蛋白^[25].大多数情况下,AMA与PDC-E2发生反应,一些患者AMA单纯与PDC-E2发生反应.尽管所有有核细胞都含有线粒体自身抗原,但其仅针对肝胆管线粒体自身抗原进行免疫攻击,其机制尚不清楚.但从临床观点来看,AMA与疾病预后的严重性无关^[26].Fukushima *et al*^[27]制作了重组PDC-E2特异性二聚体IgA单克隆抗体(mAbs)杆状病毒表达系统,研究数据表明IgA能通过多聚免疫球蛋白受体(pIgR)特异性进入PBC患者胆管上皮细胞(BECs)并与PDC-E2结合,从而造成BECs的病理学改变.他们还提出两个可能对BECs损伤作出解释的机制,而且两个机制都能损伤线粒体功能:(1)IgA以线粒体自身作为靶点;(1.2)IgA在运输过程中结合到细胞质中新生的PDC-E2上.此外,重组PDC-E2特异性单克隆抗体提供了一个进一步研究PBC发病机制中抗PDC-E2 IgA作用的工具.(2)抗核抗体(ANA):PBC特异性ANA在超过50%患者中出现,甚至在AMA阴性患者中更常见.包括核膜型和斑点型,分别为抗gp210抗体、抗核孔蛋白62

抗体和抗核体蛋白Sp100抗体^[28].Yordy *et al*^[29]发现Sp100是通过负向调节内皮素1(ETS1)的作用来实现其生物学作用的.ETS1转录因子是保守的序列特异性的DNA结合蛋白Ets家族的一个成员.ETS1对细胞增殖、分化、淋巴样发育、活力、侵袭及血管发生等不同的进程起着重要作用.Sp100与ETS1之间存在功能性相互作用.而且在体内、体外均有相互作用.Sp100位于核小体,ETS1在活细胞表达改变核小体的形态.Sp100负性调节ETS1 MMP1和uPA启动子转录活性,降低这些内源性基因的表达,减少ETS1 DNA结合.Yordy *et al*^[30]发现Sp100表达能被干扰素类上调,在内皮细胞中负向调节ETS1的活性,抗原始内皮细胞血管生成.因此当Sp100作为抗原被抗Sp100抗体攻击后,ETS1作用增强,原始内皮细胞血管生成增加,细胞分化、增殖等作用加剧导致一系列生物学作用发生,但其与PBC发病之间的关系还需进一步验证.Nakamura *et al*^[31]发现,几乎所有PBC样本小胆管的BECs的核包膜gp210抗原表达明显上升.相反,在正常肝脏小胆管的BECs核包膜gp210抗原表达是阴性的,此外,小胆管的BECs核包膜gp210抗原表达程度与PBC肝门炎症、肝小叶间的炎症呈正相关.这些结果指出小胆管gp210表达的升高可能伴随BECs炎性损伤,对核包膜gp210抗原持续抗体反应表明PBC患者有高风险进展到晚期肝衰竭.Janka *et al*^[32]最近发现小泛素样修饰因子(SUMO)与Sp100共价结合,在99例PBC患者血清样本研究中发现,抗SUMO-2和SUMO-1自身抗体分别在42%和15%抗ND阳性PBC血清中检测到,SUMO也构成独立的特异性的PBC自身抗原.(3)抗嗜酸性粒细胞过氧化物酶抗体(抗EPO抗体):嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPO)是一种嗜酸性粒细胞颗粒蛋白之一,EPO是过氧化物酶多基因家族成员,由一个14 ku的轻链和一个58 ku的重链组成.有趣的是,人EPO和中性粒细胞髓过氧化物酶(MPO)分子克隆显示他们的轻链69%的氨基酸相似,并且重链70%相似.EPO在嗜酸性粒细胞颗粒基质中是过剩的,并且对于寄生虫和哺乳动物内皮细胞是强毒物质.Takiguchi *et al*^[33]发现,血清抗EPO抗体在PBC患者中显著高于其他自身免疫性疾病及健康对照组,并考虑抗-MPO抗体可能是ANCA的一种,这是首次报道在PBC中检测到抗EPO抗体,但他与PBC发病机制的作用还需进一步研究.

2.2 细胞因子 既往研究发现PBC患者肝脏中

IFN- γ 和IL-4 mRNA阳性细胞比对照组显著升高. 丝裂原刺激T细胞浸润的PBC肝脏IL-4和IL-10显著升高. 近期Takii *et al*^[34]的研究表明IFN- α 在PBC中表达上调, 与PBC发病机制有关. 这些结果表明1型细胞因子在PBC中起主要作用. 导致PBC患者肝中T细胞聚集的机制仍然是谜, 可能在不同的状态, T细胞向肝细胞的迁移由不同途径控制.

2.3 过氧化物酶增殖活化受体(PPAR- γ) 过氧化物酶增殖活化受体 γ (PPAR- γ)的作用是抑制致炎症因子的产生. 在Th1优势的疾病中, PPAR- γ 能通过下调致炎症因子的表达来改善临床严重程度. PBC具有慢性破坏性胆管炎伴Th1占优势的环境的特征. Harada *et al*^[35]发现, 在PBC患者的肝样本里, PPAR- γ 蛋白在肝内胆管的表达无处不在, 然而他的蛋白和mRNA在受损的胆管却是减少的. 在培养细胞中可以由IL-4(IL-4; Th2-type)诱导上调, 而由IFN- γ (Th1-type)诱导下调. 他的配体负性调节脂多糖诱导的NF- κ B活性. 还有, 这种配体的抑制作用可用IFN- γ 预处理减弱. 总之, PPAR- γ 可能对保持肝内胆管上皮组织内环境的稳定有很大的作用. 并且他在PBC肝胆管内的减少可能伴随Th1占优势的环境和慢性胆管炎的发展. 使用PPAR- γ 配体进行免疫抑制可能对减弱PBC胆管炎症有益.

2.4 赖氨酰氧化酶(Lox)和赖氨酰氧化酶样蛋白2 (Loxl2) Vadasz *et al*^[36]发现, 在正常肝脏中表达无显著意义, 相反, Wilson's病和PBC患者肝细胞内表达Lox和赖氨酰氧化酶样蛋白2(Loxl2或LOR-1), 并且这种表达伴随肝细胞周围胶原沉淀发生. 赖氨酰氧化酶还在其他肝纤维化疾病中表达, 例如乙肝、丙肝. 但这些疾病中的表达仅限于纤维变性损伤并且肝细胞周围没有胶原沉淀. Lox12能氧化胶原残余的赖氨酸, 这与Lox相类似. 铜离子螯合剂D-青霉胺抑制Loxl2诱导胶原氧化, 但Lox抑制剂 β -氨基丙腈却不抑制他的氧化, 而在相同浓度下Lox活性被完全抑制. Lox12还催化HepG2细胞表面蛋白氧化抑制他们扩增. 因此, Wilson's病和PBC患者肝细胞内Lox和Loxl2上调可能通过各种机制导致肝损伤, 与PBC发病机制相关.

此外, Isse *et al*^[37]发现趋化因子Fractalkine及其受体CX3CR1在受损的PBC胆管中表达上调. CX3CR1在PBC患者的肝门束浸润单核细胞和受损的胆管上皮淋巴细胞的CD3(+), CD4(+)和

CD8(+)中表达. Notas *et al*^[38]发现校正总抗氧化能力(CTAC)在PBC患者中显著升高, 而且仅在疾病的早期出现, 可能与疾病病理生理学机制相关.

3 感染和化学因素

3.1 感染因素 Wang *et al*^[39]发现, 细菌脂多糖受体TLR4可能与肝胆管疾病的发病机制有关. PBC肝组织胆管上皮细胞显著表达TLR4, 而慢性丙肝患者胆管上皮细胞几乎不表达TLR4. 晚期PBC患者TLR4的表达还在PBC肝组织门静脉周围的肝细胞发现, 他的表达扩展到了小叶间肝细胞, 提示在PBC炎症过程中可能包含细菌病原体和TLR4的作用. Jones *et al*^[40]的SJL/J鼠模型为研究PBC的发病机制提出了可能, 他能够通过用自己和非己(牛)PDC-E2共免疫鼠诱导体液和细胞自身免疫反应. 通过分子模拟研究发现大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、金黄色葡萄球菌、小鼠乳腺瘤病毒(MMTV)、 β -逆转录病毒以及新发现的细菌*Novosphingobium aromaticivorans*^[41-43]等细菌或病毒等原核抗原与体液的交叉反应可能导致AMA和/或自身反应性T细胞的出现. 其中最近新发现的细菌*N. aromaticivorans*可能是诱导PBC的最好的代表. 他在环境中广泛存在, 有4个硫辛酰功能域, 与人硫辛酰化自身抗原具有惊人的同源性; 在近25%的生活在一起的PBC患者和非PBC对照组的排泄物中检测到该菌的特异性16S rRNA基因组; 他能将环境中雌激素代谢为有活性的雌二醇. 在原发性胆汁性肝硬化患者中, 抗*N. aromaticivorans*硫辛酰功能域抗体滴度是抗大肠杆菌抗体滴度的1 000倍, 10^{-6} 浓度在23%的抗PDC-E2阳性血清中仍能检测到, 在无症状患者和疾病早期患者中可见到这样的反应性^[39]. Padgett *et al*^[44]通过克隆、序列分析和蛋白表达等方式对其进行了确认. 他对四种编码*N. aromaticivorans*免疫反应蛋白的基因进行了研究, 发现他们与所有主要人类线粒体抗原PDC-E2有着惊人的氨基酸同源性. 他们还包含一个硫辛酰功能域, 这个区域可以被AMA阳性血清识别, 并与特异性线粒体抗原的单克隆抗体发生反应. 因此他们认为*N. aromaticivorans*具有打破遗传易感性个体自身耐受的可能性. 最重要的是, 该菌能通过卤化作用代谢数量不断增长的化学物质; 而Long *et al*^[45]曾报道卤化

■同行评价

本文对原发性胆汁性肝硬化发病机制的国内外最新进展分别从遗传易感性、免疫机制、感染因素及化学物质等方面进行了综述, 文献复习全面, 思路清晰, 论述准确有指导意义.

化学异物能诱导动物产生高滴度的线粒体抗体,与PBC发病机制相关.因此我们可以假设 *N.aromaticivorans*或其他具有 *N.aromaticivorans* 主要特征的细菌可能是诱导PBC发病过程中的重要环节.

也有报道指出肺炎衣原体感染可能是PBC的触发剂或是病原体的假设^[46],而Taylor-Robinson *et al*^[47]研究与此相反,肺炎衣原体感染不象是PBC的病因.另外,虽然缠绕杆菌种属DNA已经在PBC和PSC患者肝组织中检测到,但Boomkens *et al*^[48]认为PBC不太可能是由缠绕杆菌感染引起.

3.2 化学物质 肝脏是主要的解毒器官,这使肝细胞和BECs摄取、吸入了更多的化学物质.化学物质是化学复合物,他可能修饰或结合到自身分子,因此通过免疫反应改变他们的识别和导致最终侵袭相似的自身分子.Long *et al*^[45]证实,类似丙酮酸脱氢酶复合物自身抗原表位的化学物质,被循环抗体识别,这些抗体是从原发性胆汁性肝硬化患者血清中分离出来的,针对这些化学物质的抗体亲和力一般比对天然线粒体抗原的亲和力大.这些化合物很多是卤化碳氢化合物,他们广泛分布于自然界,杀虫剂和清洁剂中也可见到.一种卤化复合物溴己酸酯,与牛血清白蛋白耦联时,诱导动物产生高滴度的线粒体抗体,这些抗体的数量和质量特征与人抗线粒体抗体相似.Amano *et al*^[49]报道了包括2-苯甲酸、氯乙酸等在内的139种环境、化妆品、食品添加剂中常见的外源化学物质可成为PBC抗原.Amano *et al*^[50]证明,用结合非PDC-E2的卤化复合物免疫动物模型导致血清AMA出现,而当免疫反应中断时这种结果是可逆的.重要的是,用共价修饰自身PDC-E2免疫SJL/J鼠能引出T和B细胞同时打破耐受^[51].

总之,大量数据显示遗传、免疫、环境等因素共同引起PBC的发病.但在PBC遗传易感性、自身抗体AMA与ANA等在PBC发病过程中所起的作用尚需进一步研究;SJL/J鼠模型的建立以及新发现的细菌 *N. aromaticivorans* 为研究PBC的发病机制提出了可能,但深层次的研究还有待于进一步开展;越来越多的感染因素及外源化学物质参与到PBC的发病机制中,这些常见的外源物质在PBC发病机制中所起的作用越来越受到重视,对其进行深入研究分析有利于揭开PBC损伤之谜.总之,对PBC发病机制的探讨还在继续进行,许多不解之谜有待进一步揭开.

4 参考文献

- 1 Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53-61
- 2 Sood S, Gow PJ, Christie JM, Angus PW. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations. *Gastroenterology* 2004; 127: 470-475
- 3 Arbour L, Rupps R, Field L, Ross P, Erikson A, Henderson H, Hill W, Yoshida E. Characteristics of primary biliary cirrhosis in British Columbia's First Nations population. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 305-310
- 4 Olafsson S, Gudjonsson H, Selmi C, Amano K, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. Antimitochondrial antibodies and reactivity to *N. aromaticivorans* proteins in Icelandic patients with primary biliary cirrhosis and their relatives. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2143-2146
- 5 Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM* 2004; 97: 397-406
- 6 Bittencourt PL, Farias AQ, Abrantes-Lemos CP, Goncalves LL, Goncalves PL, Magalhaes EP, Carrilho FJ, Laudanna AA, Cancado EL. Prevalence of immune disturbances and chronic liver disease in family members of patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 873-878
- 7 Invernizzi P, Battezzati PM, Crosignani A, Perego F, Poli F, Morabito A, De Arias AE, Scalapogna M, Zuin M, Podda M. Peculiar HLA polymorphisms in Italian patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 38: 401-406
- 8 Mullarkey ME, Stevens AM, McDonnell WM, Loubiere LS, Brackensick JA, Pang JM, Porter AJ, Galloway DA, Nelson JL. Human leukocyte antigen class II alleles in Caucasian women with primary biliary cirrhosis. *Tissue Antigens* 2005; 65: 199-205
- 9 Donaldson P, Agarwal K, Craggs A, Craig W, James O, Jones D. HLA and interleukin 1 gene polymorphisms in primary biliary cirrhosis: associations with disease progression and disease susceptibility. *Gut* 2001; 48: 397-402
- 10 Bittencourt PL, Palacios SA, Farias AQ, Abrantes-Lemos CP, Cancado EL, Carrilho FJ, Laudanna AA, Kalil J, Goldberg AC. Analysis of major histocompatibility complex and CTLA-4 alleles in Brazilian patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1061-1066
- 11 Liu HY, Deng AM, Zhang J, Zhou Y, Yao DK, Shen F, Tu XQ, Fan LY, Zhong RQ. Analysis of HLA alleles polymorphism in Chinese patients with primary biliary cirrhosis. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2005; 13: 410-413
- 12 Wilson AG, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 353
- 13 Fan LY, Zhong RQ, Tu XQ, Pfeiffer T, Feltens R, Zhu Y, Zhou L. Genetic association of tumor necrosis factor (TNF)-alpha polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune liver diseases in a Chinese population. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2004; 12: 160-162
- 14 Fan LY, Tu XQ, Cheng QB, Zhu Y, Feltens R,

- Pfeiffer T, Zhong RQ. Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 gene polymorphisms confer susceptibility to primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis in Chinese population. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3056-3059
- 15 Fan LY, Zhu Y, Zhong RQ, Tu XQ, Ye WM, Chen QB, Zeng WJ, Kong XT. Genetic association between interleukins gene polymorphisms with primary biliary cirrhosis in Chinese population. *Zhongguo Yixuekexueyuan Xuebao* 2004; 26: 505-509
- 16 Fan LY, Tu XQ, Zhu Y, Pfeiffer T, Feltens R, Stoecker W, Zhong RQ. Genetic association of cytokines polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in the Chinese. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2768-2772
- 17 Fan LY, Zhong RQ, Tu XQ, Zhu Y, Gong CL, Zhou L, Zhao ZX, Feltens R, Pfeiffer T. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune liver diseases on Chinese. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2003; 83: 1852-1855
- 18 Kimura Y, Selmi C, Leung PS, Mao TK, Schauer J, Watnik M, Kuriyama S, Nishioka M, Ansari AA, Coppel RL, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. Genetic polymorphisms influencing xenobiotic metabolism and transport in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 55-63
- 19 Hiraide A, Imazeki F, Yokosuka O, Kanda T, Kojima H, Fukai K, Suzuki Y, Hata A, Saisho H. Fas polymorphisms influence susceptibility to autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1322-1329
- 20 MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 30-37
- 21 Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, Paparo F, Gasperi V, Limongelli MG, Cotichini R, D'Agate C, Tinto N, Sacchetti L, Tosi R, Stazi MA. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002; 50: 624-628
- 22 Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, Gordon SC, Wright HI, Zweiban B, Podda M, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004; 127: 485-492
- 23 Invernizzi P, Miozzo M, Battezzati PM, Bianchi I, Grati FR, Simoni G, Selmi C, Watnik M, Gershwin ME, Podda M. Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2004; 363: 533-535
- 24 Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, Persani L, Battezzati PM, Zuin M, Lucchi S, Meroni PL, Marasini B, Zeni S, Watnik M, Grati FR, Simoni G, Gershwin ME, Podda M. X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *J Immunol* 2005; 175: 575-578
- 25 Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united states. *Hepatology* 2001; 33: 16-21
- 26 Vlegaar FP, van Buuren HR. No prognostic significance of antimitochondrial antibody profile testing in primary biliary cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 937-940
- 27 Fukushima N, Nalbandian G, Van De Water J, White K, Ansari AA, Leung P, Kenny T, Kamita SG, Hammock BD, Coppel RL, Stevenson F, Ishibashi H, Gershwin ME. Characterization of recombinant monoclonal IgA anti-PDC-E2 autoantibodies derived from patients with PBC. *Hepatology* 2002; 36: 1383-1392
- 28 Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 298-310
- 29 Yordy JS, Li R, Sementchenko VI, Pei H, Muise-Hellmericks RC, Watson DK. SP100 expression modulates ETS1 transcriptional activity and inhibits cell invasion. *Oncogene* 2004; 23: 6654-6665
- 30 Yordy JS, Moussa O, Pei H, Chaussabel D, Li R, Watson DK. SP100 inhibits ETS1 activity in primary endothelial cells. *Oncogene* 2005; 24: 916-931
- 31 Nakamura M, Takii Y, Ito M, Komori A, Yokoyama T, Shimizu-Yoshida Y, Koyabu M, Matsuyama M, Mori T, Kamihira T, Daikoku M, Migita K, Yatsuhashi H, Nozaki N, Shimoda S, Ishibashi H. Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2006; 26: 138-145
- 32 Janka C, Selmi C, Gershwin ME, Will H, Sternsdorf T. Small ubiquitin-related modifiers: A novel and independent class of autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 609-616
- 33 Takiguchi J, Ohira H, Rai T, Abe K, Takahashi A, Sato Y. Anti-eosinophil peroxidase antibodies detected in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2005;
- 34 Takii Y, Nakamura M, Ito M, Yokoyama T, Komori A, Shimizu-Yoshida Y, Nakao R, Kusumoto K, Nagaoka S, Yano K, Abiru S, Ueki T, Matsumoto T, Daikoku M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsuhashi H, Nakashima M, Harada M, Ishibashi H. Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 2005; 85: 908-920
- 35 Harada K, Isse K, Kamihira T, Shimoda S, Nakanuma Y. Th1 cytokine-induced downregulation of PPARgamma in human biliary cells relates to cholangitis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 1329-1338
- 36 Vadasz Z, Kessler O, Akiri G, Gengrinovitch S, Kagan HM, Baruch Y, Izhak OB, Neufeld G. Abnormal deposition of collagen around hepatocytes in Wilson's disease is associated with hepatocyte specific expression of lysyl oxidase and lysyl oxidase like protein-2. *J Hepatol* 2005; 43: 499-507
- 37 Isse K, Harada K, Zen Y, Kamihira T, Shimoda S, Harada M, Nakanuma Y. Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts. *Hepatology* 2005; 41: 506-516
- 38 Notas G, Miliaraki N, Kampa M, Dimoulis F, Maltrella E, Hatzidakis A, Castanas E, Kouroumalis E. Patients with primary biliary cirrhosis have increased serum total antioxidant capacity measured with the crocin bleaching assay. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4194-4198
- 39 Wang AP, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Yatsuhashi H, Ishibashi H. Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2005; 25: 85-91
- 40 Jones DE, Palmer JM, Bennett K, Robe AJ, Yeaman SJ, Robertson H, Bassendine MF, Burt AD, Kirby JA. Investigation of a mechanism for accelerated

- breakdown of immune tolerance to the primary biliary cirrhosis-associated autoantigen, pyruvate dehydrogenase complex. *Lab Invest* 2002; 82: 211-219
- 41 Shimoda S, Nakamura M, Shigematsu H, Tanimoto H, Gushima T, Gershwin ME, Ishibashi H. Mimicry peptides of human PDC-E2 163-176 peptide, the immunodominant T-cell epitope of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 1212-1216
- 42 Indik S, Gunzburg WH, Salmons B, Rouault F. Mouse mammary tumor virus infects human cells. *Cancer Res* 2005; 65: 6651-6659
- 43 Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, Ansari AA, Coppel RL, Podda M, Leung PS, Kenny TP, Van De Water J, Nantz MH, Kurth MJ, Gershwin ME. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology* 2003; 38: 1250-1257
- 44 Padgett KA, Selmi C, Kenny TP, Leung PS, Balkwill DL, Ansari AA, Coppel RL, Gershwin ME. Phylogenetic and immunological definition of four lipoylated proteins from *Novosphingobium aromaticivorans*, implications for primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2005; 24: 209-219
- 45 Long SA, Quan C, Van de Water J, Nantz MH, Kurth MJ, Barsky D, Colvin ME, Lam KS, Coppel RL, Ansari A, Gershwin ME. Immunoreactivity of organic mimeotopes of the E2 component of pyruvate dehydrogenase: connecting xenobiotics with primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 2001; 167: 2956-2963
- 46 Liu HY, Deng AM, Zhang J, Zhou Y, Yao DK, Tu XQ, Fan LY, Zhong RQ. Correlation of Chlamydia pneumoniae infection with primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4108-4110
- 47 Taylor-Robinson D, Sharif AW, Dhanjal NS, Taylor-Robinson SD. Chlamydia pneumoniae infection is an unlikely cause of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42: 779-780
- 48 Boomkens SY, de Rave S, Pot RG, Egberink HF, Penning LC, Rothuizen J, Zondervan PE, Kusters JG. The role of *Helicobacter spp.* in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 44: 221-225
- 49 Amano K, Leung PS, Rieger R, Quan C, Wang X, Marik J, Suen YF, Kurth MJ, Nantz MH, Ansari AA, Lam KS, Zeniya M, Matsuura E, Coppel RL, Gershwin ME. Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *J Immunol* 2005; 174: 5874-5883
- 50 Amano K, Leung PS, Xu Q, Marik J, Quan C, Kurth MJ, Nantz MH, Ansari AA, Lam KS, Zeniya M, Coppel RL, Gershwin ME. Xenobiotic-induced loss of tolerance in rabbits to the mitochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis is reversible. *J Immunol* 2004; 172: 6444-6452
- 51 Palmer JM, Robe AJ, Burt AD, Kirby JA, Jones DE. Covalent modification as a mechanism for the breakdown of immune tolerance to pyruvate dehydrogenase complex in the mouse. *Hepatology* 2004; 39: 1583-1592

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

肠屏障功能障碍的基础与临床会议

本刊讯 肠屏障功能障碍的基础与临床会议将于2006-06-17/18在上海举行, 现将征文通知公布如下:

1 稿件要求及截稿日期

全文和800字摘要, 2006-05-30截稿.

2 联系方式

上海市北京西路1623号上海市医学会中华消化杂志编辑部候虹鲁主任(邮编: 200032), 封面注明: 肠屏障会议征文.