

· 标准与规范 ·

原发性胆汁性胆管炎检验诊断报告模式 专家共识

中国医师协会检验医师分会自身免疫性疾病专业委员会

2015 年 11 月以来,国际上正式将原发性胆汁性肝硬化更名为原发性胆汁性胆管炎(PBC),缩写形式不变。更名的原因是由于该疾病是一种以肝内中小胆管炎症损伤为主的慢性肝内胆汁淤积性自身免疫性肝病,疾病进展通常较为缓慢,而且多数患者不会发生肝硬化。旧名称可能会给 PBC 患者造成不必要的精神负担,因此,国际相关领域知名专家联合发表声明,更改 PBC 的名称^[1-4]。该疾病以中老年女性多见,通常起病隐匿,无症状或以疲劳、瘙痒等非特异性症状为主要临床表现,容易漏诊或误诊。血清抗线粒体抗体(AMA)及反映胆汁淤积的碱性磷酸酶(ALP)和谷氨酰转肽酶(GGT)对于 PBC 的诊断具有重要意义^[5]。目前,综合国内外所提出的 PBC 诊断标准,主要基于以下 3 条:胆汁淤积酶的异常升高;血清 AMA 或 AMA-M2 抗体阳性;肝组织学支持 PBC。符合其中的 2 条即可以做出诊断。但在临床实践中需要注意,对于可疑 PBC 在诊断之前,首先应该排除其他常见原因引起的肝脏疾病。而且,实验室检测结果可能出现的情况也并非都像标准中那样简单。因此,需要对检验结果具体分析。

一、制定 PBC 检验诊断报告模式的目的

为了统一和规范 PBC 检验诊断报告格式,提高我国对该疾病的实验室诊断报告水平和临床服务能力,中国医师协会检验医师分会自身免疫性疾病专业委员会参考了 2009 年美国肝病学会^[6]、2009 年欧洲肝病学会^[7]和 2011 年中华医学会风湿病学分会^[8]发布的相关指南,结合国内实验室检测情况,初步制定了 PBC 检验诊断报告模式并达成了专家共识,供各级从事临床肝病检验诊断和自身抗体检测的实验室工作人员以及临床相关工作人员参考。

二、PBC 检验诊断报告模式

(一) 检验信息

1. 医嘱信息:(1)患者信息:姓名、性别、年龄、住院/门诊号、病床号;(2)申请科室;(3)样本类型:血清;(4)临床诊断;(5)病史、家族史;(6)症状;(7)申请医师;(8)医嘱申请项目。

2. 检测信息:(1)样本采集、接收、报告时间;(2)样本编号;(3)检测方法;(4)检测者(签字);(5)报告/审核者(签字);(6)报告单下方注明标本的解释及联系电话;(7)检测实验室名称和地址;(8)备注:应告知患者检验诊断报告的一般局限性等,可根据各医院具体情况制定。

3. 技术信息:包括部分检验项目的技术要求,如 AMA 及其他相关自身抗体阳性、弱阳性结果的判读。

(二) 检测结果

1. 检测结果表达形式:包括序号、检测项目、结果、参考区间、异常结果提示(上下箭头)、报告单位、检测方法等。

2. 与 PBC 有关的检测项目包括但不限于以下内容:(1)肝功能检验:PBC 常出现 ALP 和 GGT 异常升高,通常在正常上限的 1.5 倍以上,而转氨酶没有明显升高(正常上限 5 倍以下)^[9]。(2)自身免疫性肝病相关自身抗体检验:包括 AMA 及其 M2 亚型、抗 gp210 和 sp100 抗体。AMA 及其亚型 AMA-M2 抗体是 PBC 特征性血清标志,对 PBC 的敏感性和特异性都达到 90%~95%,但 AMA 和 AMA-M2 抗体也会出现于其他疾病,如乙型肝炎肝硬化、丙型肝炎肝硬化等,甚至还可能会出现于健康人群^[10-13],在临床应用时需要注意。AMA 主要采用间接免疫荧光法进行检测,在我国判断结果有两个标准,即国际标准和欧蒙标准。国际标准以滴度 >1:80 为阳性,欧蒙标准以滴度 >1:100 为阳性。此外,血清抗 gp210 和 sp100 抗体也是 PBC 特异性的抗体(特异性均超过 95%),但二者敏感性较低,均不超过 40%^[14],而且这两种抗体阳性的 PBC 通常预后较差。AMA-M2 抗体、抗 gp210 和 sp100 抗体可以采用酶免法或免

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.18.004

通信作者:仲人前,200003 上海,第二军医大学附属长征医院实验诊断科,Email:rqzhong@hotmail.com

疫印迹法等进行检测。

(三) 检验诊断/结论

本专委会结合检验结果及临床实际情况,对 PBC 的检验诊断/结论报告做出如下分类。

1. 建议考虑诊断 PBC:包括以下 1 种情况:ALP 或 GGT > 正常上限 1.5 倍;AMA 或 AMA-M2 抗体阳性。

2. 建议考虑疑似诊断 PBC:进一步做肝脏病理检查,包括以下 4 种情况:(1)ALP 或 GGT > 正常上限 1.5 倍;AMA 或 AMA-M2 抗体弱阳性;(2)ALP 或 GGT > 正常上限 1.5 倍;AMA 和 AMA-M2 抗体阴性;抗 gp210 或抗 sp100 抗体阳性;(3)ALP 和 GGT 在正常上限 1.5 倍以下;AMA 或 AMA-M2 抗体阳性;(4)ALP 和 GGT 在正常上限 1.5 倍以下;AMA 或 AMA-M2 抗体弱阳性;抗 gp210 和抗 sp100 抗体阳性。

3. 建议 PBC 待排除:患者随访或结合临床进一步做肝脏病理检查,包括以下 4 种情况:(1)ALP 或 GGT > 正常上限 1.5 倍;AMA 和 AMA-M2 抗体阴性;抗 gp210 或抗 sp100 抗体弱阳性;(2)ALP 或 GGT > 正常上限 1.5 倍;AMA 和 AMA-M2 抗体阴性;抗 gp210 和抗 sp100 抗体阴性;(3)ALP 和 GGT 在正常上限 1.5 倍以下;AMA 或 AMA-M2 抗体弱阳性;抗 gp210 和抗 sp100 抗体阴性;(4)ALP 和 GGT 在正常上限 1.5 倍以下;AMA 和 AMA-M2 抗体阴性;抗 gp210 或抗 sp100 抗体阳性。

上述每一条情况,均要求几个条件同时符合。同时,还需要充分结合疾病相关的临床资料、血清转氨酶和 IgM 检测结果。

该共识考虑了实验室检测中可能出现的各种情况,有利于更准确地对 PBC 做出诊断,尽量减少误诊和漏诊。但现有诊断标准也存在局限性,一方面是实验室指标本身的局限性,ALP 和 GGT 不具有疾病特异性,AMA 虽然对 PBC 的诊断价值很高,但其诊断敏感性和特异性也只有 90%~95%,存在漏诊和误诊情况。另一方面,主要是自身抗体的检测国内很难实现标准化,不同方法之间可比性不够理想,相同方法不同厂家生产的检测试剂盒检测结果也存在差异,这些都会影响到检测的准确性,从而影响诊断标准对疾病的诊断准确性。随着对 PBC 的研究越来越深入和广泛,现有的检测技术将会不断改进和更新,更多新技术、新方法也将会被大量引入,这都有助于提高检验水平和标准化程度。而且,还会挖掘出更多对 PBC 的诊断和病情判断具有重要价

值的自身抗体和其他检测指标,同时结合对 PBC 病因和发病机制的深入研究,包括环境因素、遗传背景等,有望未来实现对 PBC 的个性化精准诊疗。

报告签发:应由具备资质的医师或者授权签字人审核后签发。

三、PBC 检验诊断综合报告模板

PBC 检验诊断综合报告模板见附件 1。

项目主持者:张曼,中国医师协会检验医师分会会长

分项目主持者:仲人前,中国医师协会检验医师分会自身免疫性疾病专家委员会主任委员

执笔者:杨再兴

中国医师协会检验医师分会自身免疫性疾病检验医学专家委员会:主任委员:仲人前;副主任委员(按姓氏汉语拼音排列):李永哲、兰小鹏;委员(按姓氏汉语拼音排列):崔天益、邓安梅、范列英、费樱、冯珍如、冯忠军、胡朝军、胡志东、黄晶、黄清水、黄毅、姜悦、江咏梅、李金明、李莉、李士军、李晓军、李峥、刘海英、刘静、刘敏、刘彦虹、牛广华、秦晓松、秦雪、裘宇荣、孙桂荣、王毅、武永康、闫惠平、袁宝军、袁慧、张华、郑芳、张平安、周仁芳

本共识由中国医师协会检验医师分会全体委员审阅

参 考 文 献

- [1] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis' [J]. *Hepatology*, 2015, 62(5):1620-1622. DOI:10.1002/hep.28140.
- [2] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis' [J]. *Gut*, 2015, 64(11):1671-1672. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310593.
- [3] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis' [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(6):1627-1629. DOI:10.1053/j.gastro.2015.08.031.
- [4] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis' [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(5):1285-1287. DOI:10.1016/j.jhep.2015.06.031.
- [5] Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Primary biliary cirrhosis [J]. *Lancet*, 2011, 377(9777):1600-1609. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61965-4.
- [6] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2009, 50(1):291-308. DOI:10.1002/hep.22906.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases [J]. *J Hepatol*, 2009, 51(2):237-267. DOI:10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 自身免疫性肝病诊断和治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(8):556-558. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2011.08.011.
- [9] Zein CO, Angulo P, Lindor KD. When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2003, 1(2):89-95. DOI:10.1053/cgh.2003.50014.
- [10] 刘海英,王露霞,刘云锋,等. 原发性胆汁性肝硬化特异性自身抗体的筛查和分析 [J]. *中华肝病杂志*, 2008, 16(12):922-925. DOI:10.3321/j.issn:1007-3418.2008.12.001.
- [11] Jiang XH, Zhong RQ, Fan XY, et al. Characterization of M2 antibodies in asymptomatic Chinese population [J]. *World J*

Gastroenterol, 2003, 9(9):2128-2131. DOI: 10.3748/WJG.v9.i9.2128.

[12] Mattalia A, Quaranta S, Leung PS, et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults [J]. Hepatology, 1998, 27(3):656-661. DOI:10.1002/hep.510270303.

[13] Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis [J]. Lancet, 2015, 386(10003): 1565-1575 . DOI:10.1016/S0140-6736(15)00154-3.

[14] Hu S, Zhao F, Hu Q, et al. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis[J]. PLoS One, 2014, 9 (7): e101916. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0101916.

(收稿日期:2017-03-08)

(本文编辑:张媛)

附件 1:原发性胆汁性胆管炎检验诊断综合报告模板

xxx 医院临床检验科原发性胆汁性胆管炎检验诊断综合报告

姓名:xxx	就诊类型:住院/门诊	住院/门诊号:xxxx	床号:xx		
性别:女	样本类型:血清	申请科室:xx 科	临床诊断:肝病?		
年龄:xx	样本编号:xx	申请医师:xxx	病史/家族史:无		
症状:黄疸、瘙痒、乏力					
医嘱申请项目:肝功能检测+AMA、AMA-M2、gp210、sp100 抗体检测					
一、检测结果					
序号	项目	结果	参考区间	单位	检测方法
肝功能项目					
1	总胆红素	120 ↑	0 ~ 24	μmol/L	比色法
2	直接胆红素	98 ↑	0 ~ 5	μmol/L	比色法
3	间接胆红素	22 ↑	2 ~ 19	μmol/L	比色法
3	谷丙转氨酶(ALT)	35	5 ~ 50	U/L	比色法
4	谷草转氨酶(AST)	38	8 ~ 40	U/L	比色法
5	碱性磷酸酶(ALP)	310 ↑	35 ~ 129	U/L	比色法
6	γ 谷氨酰转肽酶(GGT)	214 ↑	7 ~ 50	U/L	比色法
自身抗体项目					
1	抗线粒体抗体(AMA)	弱阳性 ↑	阴性	-	间接免疫荧光法
2	AMA-M2	弱阳性 ↑	阴性	-	免疫印迹法
3	抗 gp210 抗体	阴性	阴性	-	免疫印迹法
4	抗 sp100 抗体	阴性	阴性	-	免疫印迹法
二、检验诊断/结论					
疑似诊断PBC,请密切结合临床。					
样本采集时间:xxxx.xx.xx xx:xx 样本接收时间:xxxx.xx.xx xx:xx 报告时间:xxxx.xx.xx xx:xx					
检测者:xxx 报告(审核)者:xxx 医院地址:xxxxxxx 联系电话:xxxxxxx					

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如ng·kg⁻¹·天⁻¹应改为ng·kg⁻¹·d⁻¹;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如ng/kg/min 应采用ng·kg⁻¹·min⁻¹的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用ng/kg·min⁻¹的形式。在首次出现不

常用的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物体内的压力单位使用mmHg或cmH₂O,但文中首次出现时用括号加注(1 mmHg=0.133 kPa)。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母。