

原发性胆汁性肝硬化与自身免疫性胆管炎的临床特征和HLA-DRB1等位基因分析

陈嵩, 朱刚剑, 邓国宏, 朱妍

陈嵩, 邓国宏, 朱妍, 第三军医大学西南医院全军感染病研究所 重庆市 400038

朱刚剑, 荆州市第二人民医院感染科 湖北省荆州市 434000

陈嵩, 男, 1963-09-22生, 贵阳市人, 汉族, 博士, 现为第三军医大学西南医院全军感染病研究所主任医师、副教授, 主要从事慢性肝炎的基础与临床研究。

通讯作者: 陈嵩, 400038, 重庆市, 第三军医大学西南医院全军感染病研究所. cs196@medmail.com.cn

电话: 023-68754475

收稿日期: 2005-08-29 接受日期: 2005-09-06

Clinical pathology and HLA-DRB1 allele associations of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis in Han Chinese

Song Chen, Gang-Jian Zhu, Guo-Hong Deng, Yan Zhu

Song Chen, Guo-Hong Deng, Yan Zhu, Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Gang-Jian Zhu, Institute of Infectious Diseases, the Second Hospital of Jingzhou City, Jingzhou 434000, Hubei Province, China

Correspondence to: Song Chen, Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China. cs196@medmail.com.cn

Received: 2005-08-29 Accepted: 2005-09-06

Abstract

AIM: To analyze the clinical and pathological characteristics of both primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune cholangitis (AIC), and to explore their associations with HLA-DRB1 alleles in Han Chinese.

METHODS: Of 94 patients diagnosed with PBC, 12 cases of AIC and 9 cases of overlap syndrome of PBC and autoimmune hepatitis (AIH) were identified. The clinical manifestations and pathological changes exhibited in the liver biopsies from AIC, pure PBC and overlap syndrome were comparatively analyzed. The frequencies of HLA-DRB1 alleles were determined in AIC and PBC patients and healthy controls by polymerase chain reaction with sequence specific primers.

RESULTS: The age, sex, clinical manifestations, bio-chemical markers and histological findings were not significantly different between the AIC and pure PBC patients. However, the score for AIH and the

positive rate of serum antinuclear antibody and/or smooth muscle antibody were higher in patients (8.8 ± 0.9 vs 4.6 ± 0.8 , $t = 17.45$, $P < 0.01$; 84.6% vs 22.2% , $\chi^2 = 17.0039$, $P < 0.01$). The serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST) and immunoglobulin G in AIC patients were markedly lower than those in the overlap syndrome patients ($t = 3.44$, $P < 0.01$; $t = 2.83$, $P < 0.01$; $t = 2.18$, $P < 0.05$). Higher allele frequency of HLA-DRB1*08 was found in pure PBC patients, versus controls (9.7% vs 3.3% , $RR = 4.42$, $P < 0.05$), and the allele frequency of HLA-DRB1*08 tended to increase in pure PBC patients.

CONCLUSION: Except the pretreatment score for AIH and the types of immunoserological marker, there were no differences between AIC and pure PBC. AIC may only be a variant pattern of PBC, rather than a separate disease.

Key Words: Liver cirrhosis; Biliary; Hepatitis; Autoimmune; Cholangitis; Overlap syndrome

Chen S, Zhu GJ, Deng GH, Zhu Y. Clinical pathology and HLA-DRB1 allele associations of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis in Han Chinese. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(20):2450-2454

摘要

目的: 分析原发性胆汁性肝硬化(PBC)和自身免疫性胆管炎(AIC)患者的临床表现、肝组织病理学特征及其与HLA-DRB1等位基因的相关性。

方法: 回顾性分析PBC患者94例, 筛选出13例AIC、9例PBC和自身免疫性肝炎(AIH)重叠综合征(PBC/AIH重叠综合征), 分析AIC、PBC/AIH重叠综合征和单纯PBC患者的临床表现和肝组织病理学特征, 采用序列特异性多聚酶链反应(PCR-SSP)进行HLA-DRB1等位基因分析。

结果: AIC和单纯PBC比较, 在年龄、性别、血生化及肝组织病理学上不能区分二者, 但是AIC患者治疗前AIH计分(8.8 ± 0.9 vs 4.6 ± 0.8 , $t = 17.45$, $P < 0.01$)、ANA和/或SMA阳性率(84.6% vs 22.2% , $\chi^2 = 17.0039$, $P < 0.01$)明显高于单纯PBC。AIC患者血清

ALT、AST、IgG明显低于PBC/AIH重叠综合征患者。PBC患者的HLA-DRB1*08基因频率比健康对照组的显著增高(9.7% vs 3.3%, $RR = 4.42$, $P < 0.05$), 而比AIC患者有增高的趋势。

结论: AIC可能仅是PBC的一种变异形式, 中国汉族PBC的发病与HLA-DR8相关。

关键词: 肝硬化; 胆汁性; 肝炎; 自身免疫性; 胆管炎; 重叠综合征

陈嵩, 朱刚剑, 邓国宏, 朱妍. 原发性胆汁性肝硬化与自身免疫性胆管炎的临床特征和HLA-DRB1等位基因分析. 世界华人消化杂志 2005;13(20):2450-2454

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2450.asp>

0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种慢性肝内胆汁淤积性疾病, 在病理学本质上表现为进行性非化脓性胆管炎, 血清抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)是其标志性抗体^[1-3]。在北欧和北美白种人群中, 很多研究显示血清学鉴定的HLA-DR8抗原是PBC易感性的主要决定簇, 相应的易感等位基因是HLA-DPB1*0301和HLA-DQB1*0402^[4,5]。来自丹麦的PBC患者具有不同于德国和北美的易感等位基因, 但主要集中于HLA-DQA1*10501 DQB1*10201^[6]。约5-8%的PBC患者检测AMA阴性, 而常伴有抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)和/或抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, SMA)阳性。其在临床表现、血生化和肝脏组织病理学上很难与AMA阳性PBC相区别, 被称为自身免疫性胆管炎(autoimmune cholangitis, AIC)^[7-10]。欧美的AMA阴性PBC患者没有显示易感的HLA-DRB1和HLA-DQB1等位基因^[11]。我们对94例临床诊断为PBC的患者进行回顾性研究, 发现AIC 13例、PBC和自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)重叠综合征(PBC/AIH重叠综合征)9例, 对AIC、PBC/AIH重叠综合征及单纯PBC患者的临床表现和肝组织病理学特征进行比较, 并采用序列特异性PCR扩增法(PCR-SSP)对AMA阳性和AMA阴性PBC患者的HLA-DRB1等位基因进行分析, 以探讨中国汉族PBC与AIC的临床表现、肝组织病理学及遗传背景差异。

1 材料和方法

1.1 材料 西南医院和荆州市第二人民医院1993-01/2005-01确诊PBC的住院患者94例, 平均年龄 51.9 ± 7.2 岁, 病程 3.4 ± 2.2 a, 诊断均符合美国肝病学会2000年发表的诊断指南^[12]。AIC的诊断标准引自Czaja *et al*^[13]提出

的标准: (1)ANA和/或SMA阳性和/或高丙种球蛋白血症; (2)具有胆汁淤积和肝细胞损伤的生物化学和(或)组织学特点; (3)免疫荧光法检测AMA阴性; (4)除外慢性病毒感染、代谢性或中毒性肝病。同时, 参照1998年国际自身免疫性肝炎小组修订的描述性诊断标准和计分系统^[14], 对AMA阳性的PBC患者临床治疗前进行评分, 从中筛选具有AIH特征的PBC患者, 临床诊断PBC/AIH重叠综合征。药物治疗后症状消失、血清胆红素恢复正常、 $ALT \leq$ 正常值的2倍、 $ALP \leq$ 治疗前水平的50%为有效, 否则为无效。DL1300-1601-3G(肝抗原谱)试剂盒购自欧蒙公司, 试剂号分别FA1300-1005-2(肝脏马赛克2, ANA、SMA、AMA、抗-LKM1)和FA1201-1005-1(粒细胞马赛克1)。肝脏马赛克2选择HEP-2细胞和5种组织(猴肝脏和心肌组织, 大鼠肝、肾和胃组织)的冰冻切片作为抗原。

1.2 方法 间接免疫荧光法检测血清中ANA、SMA、AMA、抗-LKM1、ANCA, 采用生物薄片马赛克技术(biochipmosa)将带有细胞和组织的6种切片组合成一个反应区。4℃保存备用。待检血清1:100起稀释, 与组织细胞孵育30 min; 加入硫氰酸荧光素(FITC)标记的抗体结合30 min; 洗片、封片后荧光显微镜观察结果。组织或细胞内出现特异性绿色荧光、血清稀释度 $>1:100$ 为阳性。粒细胞马赛克1操作过程与上述基本相同, 血清稀释度1:10为阳性检测。免疫印迹法检测AMA-M2, 抗-LKM1, 抗-LC1, 抗-SLA/LP:将包被有AMA-M2, LKM1, LC1, SLA/LP抗原的包被膜条置于样品缓冲液中于摇床上预处理5 min, 弃液体; 将待检血清1:101稀释, 与膜在水平振荡条件下温育30 min; 充分洗膜后加入酶标记抗人IgG孵育30 min; 充分洗膜后以NBT/BCIP显色、去离子水终止反应。用欧蒙公司提供的标准条带图比较, 判定结果。PCR-SSP法进行HLA-DRB1分型: 每个PCR反应体系中包括2-4等位基因或组特异性引物, 内参照引物的浓度为1/5。PCR混合液(13 μL)由基因组DNA(100 ng)、PCR缓冲液(50 mmol/L KCl+1.5 mmol/L MgCl₂+10 mmol/L Tris-C1, pH 8.3, 10 mg/L明胶)、200 μmol/L的dNTP, 1 μmol/L DRB1等位基因引物、0.2 μmol/L AmpliTaq酶(以1×PCR缓冲液1:10稀释, 加拿大生物工程公司上海分公司)。PCR扩增在GeneAmp PCR System 9600(Perkin-Elmer Cetus Instruments)中进行。DNA被扩增30个循环。每一循环由94℃ 20 s、65℃ 50 s和72℃ 20 s组成。PCR产物的存在与否由琼脂糖凝胶电泳鉴定。加载样液(300 mL/L甘油, 加溴酚蓝和二甲苯青染色)2.5 μL后, PCR反应混合物加至以溴乙锭染色(0.5 mg/L)的10 g/L琼脂糖凝胶中的加样孔中, 以

7-8 V/cm的电压电泳25-30 min. 在紫外线下显色, 并摄影记录. ELISA方法检测全部血清的病毒性肝炎指标(抗-HAV IgM, HBsAg, 抗-HBs, HBeAg, 抗-HBe, 抗-HBc, 抗-HCV IgM和IgG, 抗-HEV IgM和IgG等). B超引导下肝活体术, 活检标本分别用40 g/L甲醛固定, 石蜡包埋, 切片做HE染色, 光镜检查. 根据Ishak *et al*^[15]提出的标准进行肝组织炎症分级计分和纤维化分期计分, 并结合临床根据AIH计分系统进行肝脏组织病理学及治疗前AIH计分.

统计学处理 采用SPSS 10.0软件包进行统计学处理, 计量资料用方差分析, 计数资料用卡方检验. HLA-DRB1各基因亚型采用直接计数法. HLA-DRB1基因频率 = 阳性基因数/样本数×2. 各组间HLA-DRB1基因频率的比较采用 χ^2 检验或Yate校正法. 相对危险度(RR)按Woolf公式计算.

表1 AIC、PBC/AIH重叠综合征和单纯PBC患者的实验室检查比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT (nkat/L)	AST (nkat/L)	GGT (nkat/L)	ALP (nkat/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
PBC/AIH	9	3 829.1 ± 1 878.7 ^b	3 434.0 ± 1 440.3 ^b	8 853.4 ± 2 447.2	8 031.6 ± 3 042.3	22.3 ± 3.7 ^b	5.3 ± 1.0
AIC	13	1 808.7 ± 695.1	1 825.4 ± 996.9	8 466.7 ± 2 945.6	8 665.1 ± 2 680.5	17.8 ± 3.1	4.7 ± 1.0
单纯PBC	72	1 892.0 ± 831.8	1 942.1 ± 873.5	8 890.1 ± 4 275.9	9 176.8 ± 3 902.4	17.5 ± 2.5	4.8 ± 1.3

^bP<0.01 vs 单纯PBC和AIC.

叠综合征为11.2 ± 0.6, AIC患者高于单纯PBC患者($t = 17.45$, $P < 0.01$), 低于PBC/AIH重叠综合征患者($t = 6.93$, $P < 0.01$), 差异有统计学意义. AIC患者有2例治疗前AIH计分≥10分, AMA阳性的PBC患者有9例, 两者间无显著差异($\chi^2 = 0.026 8$, $P > 0.05$).

2.1 肝组织病理学 AIC患者在肝组织炎症分级计分、肝组织AIH计分等指标方面, 均明显低于PBC/AIH重叠综合征患者; AIC和单纯PBC比较, 在肝组织炎症分级计分、纤维化分期计分及肝组织AIH计分的差异无统计学意义(表2).

表2 AIC、PBC/AIH重叠综合征和单纯PBC患者病理分级分期及AIH计分比较 (mean ± SD)

分组	n	炎症分级	纤维化分期	肝脏组织学AIH计分
PBC/AIH	9	6.3 ± 1.4 ^b	3.1 ± 0.8 ^b	0.6 ± 0.7 ^b
AIC	13	3.2 ± 1.3 ^d	2.3 ± 0.9 ^c	-0.8 ± 0.9 ^d
单纯PBC	72	3.0 ± 1.6	2.2 ± 0.9	-1.1 ± 0.9

^bP<0.01 vs 单纯PBC; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs PBC/AIH重叠综合征.

2.2 HLA-DRB1分型 以PCR-SSP进行的HLA-DRB1分型表明, DRB1*08(编码HLA-DR8抗原)的基因频率在PBC患者组(9.7%)较健康对照组(3.3%)显著增高($P < 0.05$, $RR = 4.42$), 未见其他等位基因与PBC有显著相关性; PBC患者中的DRB1*08较AIC患者中有增加的趋势(表3).

2 结果

在PBC患者94例中, 血清AMA阴性13例, 均符合AIC诊断标准, 男1例, 女12例, 平均年龄51.9 ± 7.2岁; PBC/AIH重叠综合征患者9例, 平均年龄48.1 ± 6.1岁, 男1例, 女8例. 与单纯PBC患者比较, AIC患者年龄、性别、病程、临床症状、伴发其它自身免疫性疾病比例的差异均无统计学意义. AIC与PBC/AIH重叠综合征患者血清ALT、AST、IgG比较, 差异均有统计学意义(t 值分别为3.44, 2.83, 2.18; P 值分别为<0.01, <0.01, <0.05). AIC患者和单纯PBC患者在GGT, ALP, ALT, AST, IgG, IgM等方面差异无统计学意义. AIC患者血清ANA和/或SMA阳性11例(84.6%), 单纯PBC患者11例(22.2%), 两者间有显著差异($\chi^2 = 17.003 9$, $P < 0.01$, 表1). 治疗前AIH计分AIC患者为8.8 ± 0.9, 单纯PBC患者4.6 ± 0.8, PBC/AIH重

表3 单纯PBC、AIC和正常人群HLA-DRB1等位基因的分布

分组	被检染 色体数	HLA-DRB1等位基因的阳性数															
		01	03	04	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16			
PBC	174	17	21	36	30	22 ^a	1	2	10	1	13	3	12	2			
AIC	26	3	3	4	4	0	1	0	1	1	2	0	3	1			
正常对照	120	12	13	22	16	4	1	2	9	2	11	3	15	2			

^aP = 0.03, $\chi^2 = 4.42$ vs 正常对照.

2.3 随访及治疗反应 AIC患者中11例采用熊去氧胆酸治疗, 250 mg, 3次/d, 1 a后有效7例(63.7%); 单纯PBC患者72例中, 13例失访, 其余59例患者均采用熊去氧胆酸治疗, 250 mg, 3次/d, 1 a后有效45例(76.3%), 两组间治疗效果无明显差异($\chi^2 = 0.254 6$, $P > 0.05$). 随访过程中, AIC患者有1例由ANA阳性在随访10 mo转变为AMA及ANA阳性. 单纯PBC患者有3例在随访第3, 12, 23 mo AMA转阴, 其中2例仍可查出ANA和/或SMA.

3 讨论

我们从94例PBC患者中筛选出AIC13例(13.8%)、PBC/AIH重叠综合征9例(9.6%), 未发现PBC与PSC的重叠病例. PBC患者的AMA阳性率为86.2%, 低于文献报道. AIC是PBC或AIH的亚型, 还是两者的重叠或独立的疾病众说纷纭^[16-19]. Lacerda *et al*^[20]从597例临床和病理诊断为PBC的患者中分出35

例AMA阴性患者和AMA阳性患者两组比较, 无论从临床、生化或病理上都不能区分二者, 故认为AIC是PBC的一个亚型。Czaja *et al*^[21]对162例临床诊断为I型自身免疫性肝炎的患者采用AIH计分标准, 发现11例符合AIC的临床和病理特点, 说明AIC可同时具有PBC和AIH的临床特征, 表现为二者的重叠。我们从年龄、性别、血生化及肝组织病理学特征上不能区分AIC和单纯PBC, 但AIC患者治疗前AIH计分、ANA和/或SMA阳性率明显高于单纯PBC; 对AIC与PBC/AIH重叠综合征进行比较, AIC血清ALT、AST、IgG水平明显低于PBC/AIH重叠综合征。这提示AIC可能是PBC/AIH重叠综合征的边缘阶段。AMA阳性与AMA阴性的PBC患者胆管上皮表达丙酮酸盐脱氢酶复合物(M2抗原)的相似性支持AIC与PBC的相互关系^[13,20-22]。从治疗方法上看, 采用UDCA治疗大部分AIC病例有效, 与皮质类固醇治疗AIH不同^[23]。这些特点说明自身免疫性胆管炎比AIH更近似于PBC。

人类白细胞抗原(HLA)是研究得最多的人类免疫遗传学系统, 在自我识别、免疫调节和对异体移植物的排斥反应等过程中发挥重要作用^[24-26]。现已发现70多种疾病与HLA的多态性有关, 其中大多数自身免疫性疾病与II型HLA基因相关^[27]。采用PCR-SSP法对HLA-DRB1进行分析, 我们发现DRB1*08(编码DR8)基因频率在PBC患者为9.7%, 而在健康对照组为3.3%, 有显著性差异($P < 0.05$, $RR = 4.42$), 提示DR8相应的等位基因是中国汉族PBC的危险因素。这与来自白种人群的研究结果较为相似。在中国汉族人群中, 仍有约85%PBC患者与HLA-DR8相应的等位基因无关联。在白种人群中, PBC关联的HLA-DRB1*0801、HLA-DQB1*0402单倍型存在连锁不平衡^[28,29]。这提示推测的PBC易感等位基因可能仅是II型MHC区域中的一种, 而不是HLA分子本身。采用短串联重复方法将有助确定PBC关联基因的精确位置。HLA基因和/或其他关联基因在PBC发病过程中可能单独或者与其他遗传性状及环境因素协同发挥作用。我们发现, 13例AIC患者缺乏AMA阳性PBC患者相关的HLA-DRB1*08等位基因。这可能反映所选用的AIC病例数太少; 也可能从遗传背景看, AIC是一种独立的自身免疫性疾病。然而, 除了治疗前AIH计分及自身抗体的类型不同外, AIC和单纯PBC在临床表现、肝组织病理和治疗特征上的差异无统计学意义。因此, 我们认为AIC可能是AMA阳性PBC的一种变异形式, 而非另一种不同的疾病。至于相关的HLA-DR8可能只是PBC的一种表现形式, 而非其发病的遗传易感因素。

4 参考文献

- Joshi S, Cauch-Dudek K, Heathcote EJ, Lindor K, Jorgensen R, Klein R. Antimitochondrial antibody profiles: are they valid prognostic indicators in primary biliary cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 999-1002
- 朱刚剑, 陈嵩, 毛青, 王宇明. 原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性肝炎重叠综合征的临床与病理分析. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 6-8
- Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1118-1128
- Underhill J, Donaldson P, Bray G, Doherty D, Portmann B, Williams R. Susceptibility to primary biliary cirrhosis is associated with the HLA-DR8-DQB1*0402 haplotype. *Hepatology* 1992; 16: 1404-1408
- Mella JG, Roschmann E, Maier KP, Volk BA. Association of primary biliary cirrhosis with the allele HLA-DPB1*0301 in a German population. *Hepatology* 1995; 21: 398-402
- Underhill JA, Donaldson PT, Doherty DG, Manabe K, Williams R. HLA DPB polymorphism in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 959-962
- Heathcote EJ. Autoimmune cholangitis. *Clin Liver Dis* 1998; 2: 303-311
- 潘丽恩, 马骥良, 李浩虹. 自身免疫性胆管炎的临床分析. *中华风湿病学杂志* 2003; 7: 291-294
- 马安林, 王泰龄. 自身免疫性胆管炎. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 703-704
- 陈嵩, 王宇明. 自身免疫重叠综合征. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1875-1878
- Stone J, Wade JA, Cauch-Dudek K, Ng C, Lindor KD, Heathcote EJ. Human leukocyte antigen Class II associations in serum antimitochondrial antibodies (AMA)-positive and AMA-negative primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 36: 8-13
- Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013
- Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2000; 31: 1231-1238
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699
- Kadokawa Y, Omagari K, Ohba K, Masuda J, Hazama H, Kinoshita H, Ohnita K, Mizuta Y, Tanioka H, Imanishi T, Kohno S. Does the diagnosis of primary biliary cirrhosis or autoimmune cholangitis depend on the 'phase' of the disease? *Liver Int* 2005; 25: 317-324
- Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 311-320
- Washington K. Autoimmune cholangitis: not just AMA-negative primary biliary cirrhosis. *Adv Anat Pathol* 2002; 9: 244-250
- O'Donohue J, Wong T, Portmann B, Williams R. Immunohistochemical differences in the portal tract and acinar infiltrates between primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1143-1150
- Lacerda MA, Ludwig J, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 247-249
- Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001; 34: 659-665
- Miyakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, Matsushita M, Kitazawa E, Kawaguchi N, Fujikawa H, Gershwin ME. Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens. *Hepatology* 2001; 34: 243-248

- 23 Tanaka A, Miyakawa H, Luketic VA, Kaplan M, Storch WB, Gershwin ME. The diagnostic value of anti-mitochondrial antibodies, especially in primary biliary cirrhosis. *Cell Mol Biol* 2002; 48: 295-299
- 24 Lie BA, Thorsby E. Several genes in the extended human MHC contribute to predisposition to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 526-531
- 25 Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002; 35: 409-413
- 26 Ichiki Y, Aoki CA, Bowlus CL, Shimoda S, Ishibashi H, Gershwin ME. T cell immunity in autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 315-321
- 27 Thorsby E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol* 2005; 14: 175-182
- 28 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
- 29 Invernizzi P, Selmi C, Mackay IR, Podda M, Gershwin ME. From bases to basis: linking genetics to causation in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 401-410

电编 张敏 编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

首届北京地坛感染病学术会议

本刊讯 为庆祝建院 60 周年, 北京地坛医院决定于 2006-03-02/04 在北京召开全国性的“首届北京地坛感染病学术会议”, 预计全国的同行 500 人参加这次重要的会议. 会议邀请了 40 余位我国德高望重、年富力强的感染病专家作专题学术讲演.

1 会议征稿内容

这次感染病学术会议征文的内容包括病毒性肝炎、HIV/AIDS、各种传染性疾病和感染性疾病, 抗生素的合理使用, 也包括新发/复燃的传染病. 论文全文和摘要请发到电子信箱: cj@genetherapy.com.cn; 或 hy@genetherapy.com.cn.

2 与会专家名单

首届北京地坛感染病学术会议邀请的专题报告专家(按照汉语拼音排序)有: 白雪帆, 陈智, 陈志海, 成军, 段钟平, 窦晓光, 范小玲, 高志良, 郭利民, 侯金林, 贾继东, 郎振为, 李长青, 李兰娟, 李太生, 李兴旺, 刘沛, 刘庄, 伦文辉, 毛羽, 缪晓辉, 穆毅, 宁琴, 牛俊奇, 任红, 施光峰, 斯崇文, 谭德明, 唐红, 唐小平, 万谟彬, 王风水, 王福生, 王贵强, 王磊, 王玲, 王宇明, 王宪波, 魏红山, 魏来, 翁心华, 谢青, 谢雯, 谢尧, 邢卉春, 徐道振, 杨东亮, 杨钧, 袁正宏, 赵红心, 庄辉.

3 联系方式

首届北京地坛感染病学术会议组织委员会主席为成军教授. 地址: 北京市东城区安外大街地坛公园 13 号, 邮编: 100011; 电话: 010-64481639; 传真: 010-64481639. Email: cj@genetherapy.com.cn

欢迎全国感染病学界的各位专家和同仁来北京参加这次盛会.