

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.07.002
文章编号: 1005-8982 (2021) 07-0007-05

肝疾病专题·论著

原发性胆汁性胆管炎患者肝脏雌激素受体与 外周血细胞因子及自身抗体的相关性分析

姚煜, 戴峰, 徐春阳

(南京市第二医院 肝脏肿瘤治疗中心, 江苏 南京 210003)

摘要: **目的** 探讨原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者肝脏雌激素受体(ER- α)与外周血Th1、Th2细胞因子及自身抗体的相关性。**方法** 选择2015年12月—2017年12月南京市第二医院收治的PBC患者62例(PBC组)、自身免疫性肝炎患者60例(AIH组)及同期门诊体检健康者50例(对照组)为研究对象。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测受试者外周血Th1细胞因子[干扰素(INF- γ)、白细胞介素-2(IL-2)]、Th2细胞因子[白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)]的质量浓度和自身抗体(AMA-M2、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗GP210抗体、抗SLA抗体、抗SP100抗体)的阳性情况。免疫组织化学(IHC)检测PBC组、AIH组肝组织中ER- α 表达情况。Pearson法分析ER- α 与Th1/Th2细胞因子、自身抗体的相关性。**结果** 3组INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10质量浓度的比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), PBC组均高于AIH组($P < 0.05$), AIH组均高于对照组($P < 0.05$)。PBC组和AIH组ER- α 的阳性表达比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), PBC组以高表达为主(53.23%), AIH组以低表达为主(75.00%)。PBC组ER- α 与血清AMA-M2、抗GP210抗体、抗SP100抗体阳性率呈正相关($r = 0.530, 0.602$ 和 $0.652, P < 0.05$), 与外周血INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10呈正相关($r = 0.615, 0.593, 0.558$ 和 $0.601, 均 P < 0.05$), 与抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗SLA抗体无关($r = 0.135, 0.068$ 和 $0.095, 均 P > 0.05$)。**结论** PBC患者肝组织中ER- α 阳性表达升高, INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10质量浓度升高, AMA-M2、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗GP210抗体、抗SP100抗体阳性表达升高, ER- α 与INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10呈正相关, ER- α 与AMA-M2、抗GP210抗体、抗SP100抗体表达呈正相关。ER- α 阳性表达可能是PBC发病原因之一。

关键词: 原发性胆汁性胆管炎; 肝脏雌激素受体; 外周血细胞因子; 自身抗体

中图分类号: R657.45

文献标识码: A

Correlation analysis of estrogen receptor, cytokines, and autoantibodies in liver of patients with primary biliary cholangitis

Yu Yao, Feng Dai, Chun-Yang Xu

(Liver Tumor Treatment Center of Nanjing Second Hospital, Nanjing, Jiangsu 210003, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between liver estrogen receptor (ER-alpha) and Th1/Th2 cytokines and autoantibodies in peripheral blood of patients with primary biliary cirrhosis (PBC). **Methods** From December 2015 to December 2017, 62 patients with PBC (PBC group), 60 patients with autoimmune hepatitis (AIH group) and 50 healthy outpatients (control group) were selected as subjects. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the level of Th1 cytokines [interferon-gamma, interleukin-2 (IL-2)], Th2 cytokines [interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10)], autoantibodies (MA-M2, anti-LKM-I, anti-LCI, anti-GP210, anti-SLA, anti-SP100). Immunohistochemical staining (IHC) was used to detect the expression of ER- alpha in liver tissue of PBC group and AIH group. Bivariate correlation was used to analyze the correlation between ER- alpha and Th1/Th2 cytokines and autoantibodies. **Result** Comparison of the levels of INF- γ , IL-2, IL-4, and IL-10 in the three

收稿日期: 2020-11-15

[通信作者] 戴峰, E-mail: 13851560575@163.com

groups showed statistically significant differences ($P < 0.05$) after analysis of variance. The levels of IL-10 and IL-10 were higher than those in AIH group ($P < 0.05$), and the levels of NF- γ , IL-2, IL-4 and IL-10 in AIH group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The expression of ER-alpha was mainly high in PBC group (53.23%) and low in AIH group (75.00%). There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). ER-alpha in PBC group was positively correlated with serum MA-M2, anti-GP210 antibody and anti-SP100 antibody ($r = 0.530, 0.602, \text{ and } 0.652, P < 0.05$), and positively correlated with peripheral blood INF- γ , IL-2, IL-4 and IL-10 ($r = 0.615, 0.593, 0.558, \text{ and } 0.601, P < 0.05$), but not with anti-LKM-1 antibody, anti-LC1 antibody and anti-SLA antibody ($r = 0.135, 0.068, \text{ and } 0.095, P > 0.05$). **Conclusion** The positive rates of ER-alpha in liver tissue, Th1/Th2 cytokines and autoantibodies in peripheral blood of PBC patients are significantly increased. The expression of ER-alpha is significantly correlated with Th1/Th2 cytokines and autoantibodies in peripheral blood. The positive expression of ER-alpha may be one of the causes of PBC.

Keywords: primary biliary cholangitis; receptors, estrogen, liver; cytokines, peripheral blood; autoantibodies

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种慢性进展性自身免疫性肝病,其病因和发病机制尚不清楚,病理表现为肝内小胆管非化脓性炎症性破坏及梗阻。相关数据显示近年来PBC发病率呈升高趋势^[1-3],好发于中年女性,患者一旦发病往往发展为肝硬化,预后较差。肝脏负责雌激素灭活,雌激素可刺激Th1细胞因子应答,介导自身免疫性疾病^[4],因此PBC发病可能与雌激素受体(estrogen receptor, ER)功能有关,本研究通过检测PBC患者肝组织雌激素受体 α (ER- α)、外周血Th1细胞因子[干扰素(INF- γ)、白细胞介素-2(IL-2)]、Th2细胞因子[白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)]的质量浓度及自身抗体(AMA-M2、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗GP210抗体、抗SLA抗体、抗SP100抗体)的阳性表达,分析其相关性,以探讨PBC可能的发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年12月—2017年12月南京市第二人民医院收治的PBC患者62例(PBC组)、自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)患者60例(AIH组)及同期门诊健康体检者50例(对照组)作为研究对象。PBC组符合《临床肝脏病学(第2版)》中PBC诊断标准^[5],并排除肝内占位性病变、酒精性肝病、药物性肝病、妊娠、感染等。本研究已经获得医院伦理委员会批准。3组患者性别构成、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),PBC组、AIH组病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 主要试剂及仪器

Ficoll-Hypaque淋巴细胞分离液(加拿大Cedarlane

表 1 3组基线资料的比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)
PBC组	62	10/52	46.82 \pm 5.61	3.15 \pm 1.09
AIH组	60	6/54	45.02 \pm 6.93	3.27 \pm 1.28
对照组	50	2/48	45.39 \pm 7.01	-
$\chi^2/F/t$ 值		4.456	0.516	0.681
P值		0.107	0.128	0.537

公司), Th1细胞分泌的INF- γ 、IL-2、Th2细胞分泌的IL-4、IL-10试剂盒购自上海彩佑实业有限公司,血清AMA-M2、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗GP210抗体、抗SLA抗体、抗SP100抗体购自德国胡曼生化诊断有限责任公司,一抗(兔抗人ER- α ,武汉博士德生物工程有限公司)。Eppendorf 5810型离心机(德国Eppendorf公司),超低温冰箱(日本Sanyo公司)。

1.3 血清学指标检测

1.3.1 Th1、Th2细胞因子检测 所有受试者均于09:00在门诊体检科抽取空腹静脉血5 ml,分别注入EDTA抗凝试管,充分混匀后送检。离心管加入Ficoll-Hypaque淋巴细胞分离液(密度1.075~1.090)进行密度梯度离心,分离出淋巴细胞,清洗后加入含10 ml小牛血清的RPMI 1640液100 ml,细胞数调至 1×10^9 个/L,滴入0.05 g/L刀豆球蛋白,置入37 $^{\circ}$ C、75%二氧化碳孵育箱48 h,3 000 r/min离心10 min后弃上清液,置入-70 $^{\circ}$ C冰箱冷冻保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10的质量浓度,按试剂盒说明书操作。

1.3.2 自身抗体检测 ELISA检测血清AMA-M2、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗GP210抗体、抗SLA抗体、抗SP100抗体,将血清1:100稀释(同时加入

标准品、阳性和阴性对照)加入微孔与抗原孵育反应30 min后洗板3次,后加入二抗(酶标记)进行避光孵育30 min后再洗板3次,加入底物反应15 min后终止,在SUNRISE酶标仪上读取吸光度(A)值,≥20 kRU/L为阳性。

1.4 肝组织雌激素受体检测

PBC组和AIH组患者在B超引导下经空心针肝穿刺取肝组织。肝组织4%多聚甲醛固定24 h,常规脱水石蜡包埋。常规切片(厚4 μm),脱蜡入纯水。组织切片放入高压锅加入EDTA pH 8.0修复液高压2.5 min。PBS液洗片后加入一抗(兔抗人ER-α)37℃ 60 min。PBS液洗涤3次,4℃过夜,37℃孵育40 min,加DAB显色,水洗后苏木精复染,脱水、透明、封片,奥林巴斯显微镜BX41审片。免疫组织化学细胞染色强度分级:0%~10%染色为(-),>10%~30%染色为(+),>30%~70%染色为(++),>70%染色为(+++);(-)和(+)为低表达,(++)和(+++)为高表达。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验或方差分

析,两两比较采用LSD- t 检验;等级资料以等级表示,比较采用秩和检验;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验,两两比较用 χ^2 分割法,校正检验水准为0.0125;相关分析用Pearson法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10质量浓度的比较

3组INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10质量浓度的比较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$);进一步两两比较,PBC组高于AIH组($P < 0.05$),AIH组高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.2 自身抗体阳性情况比较

3组AMA-M2、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗GP210抗体、抗SP100抗体阳性的比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步两两比较,PBC组AMA-M2、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗GP210抗体、抗SP100抗体阳性高于AIH组和对照组($P < 0.0125$),AIH组AMA-M2阳性高于对照组($P < 0.0125$)。见表3。

表2 3组外周血INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10质量浓度的比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	INF- γ	IL-2	IL-4	IL-10
PBC组	62	60.77 ± 10.13 ^{①②}	47.92 ± 6.09 ^{①②}	37.09 ± 8.14 ^{①②}	19.99 ± 6.15 ^{①②}
AIH组	60	53.77 ± 9.13 ^①	42.22 ± 5.06 ^①	29.02 ± 7.25 ^①	13.65 ± 5.29 ^①
对照组	50	45.51 ± 6.62	35.52 ± 4.73	16.65 ± 5.30	10.32 ± 4.92
<i>F</i> 值		10.262	9.652	12.054	11.052
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:①与对照组比较, $P < 0.05$;②与AIH组比较, $P < 0.05$ 。

表3 3组AMA-M2、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗GP210抗体、抗SLA抗体、抗SP100抗体阳性检出情况 例(%)

组别	<i>n</i>	AMA-M2	抗LKM-1抗体	抗LC1抗体	抗GP210抗体	抗SLA抗体	抗SP100抗体
PBC组	62	54(87.10) ^{①②}	6(9.68) ^{①②}	3(4.84) ^{①②}	26(41.94) ^{①②}	1(1.61)	16(25.81) ^{①②}
AIH组	60	11(18.33) ^①	0(0.00)	0(0.00)	4(6.67)	0(0.00)	6(10.00)
对照组	50	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(6.00)	0(0.00)	2(4.00)
χ^2 值		6.352	4.021	3.965	8.261	1.785	6.321
<i>P</i> 值		0.000	0.013	0.025	0.000	0.410	0.000

注:①与对照组比较, $P < 0.05$;②与AIH组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 PBC组和AIH组患者肝组织中ER- α 表达比较

PBC组和AIH组肝组织中ER- α 表达比较,采用

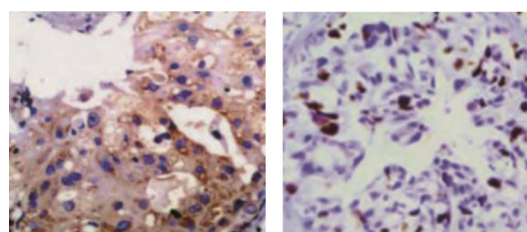
秩和检验,差异有统计学意义($Z = 1.960$, $P = 0.025$)。见表4和图1。

表4 PBC组和AIH组ER- α 表达的比较 例(%)

组别	n	低表达		高表达	
		-	+	++	+++
PBC组	62	13(20.97)	16(25.81)	20(32.26)	13(20.97)
AIH组	60	30(50.00)	15(25.00)	9(15.00)	6(10.00)

2.4 ER- α 表达与INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10、AMA-M2、抗GP210抗体、抗SP100抗体、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗SLA抗体的相关性

PBC组ER- α 与INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10呈正相关($P < 0.05$), ER- α 与AMA-M2、抗GP210抗体、抗SP100抗体阳性率呈正相关($P < 0.05$), 与抗LKM-1

图1 PBC组和AIH组患者肝组织ER- α 的表达 (DAB \times 200)

抗体、抗LC1抗体、抗SLA抗体无相关性($P > 0.05$); AIH组ER- α 与INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10、AMA-M2、抗GP210抗体、抗SP100抗体、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗SLA抗体均无相关性($P > 0.05$), 见表5。

表5 PBC组和AIH组ER- α 表达与INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10、AMA-M2、抗GP210抗体、抗SP100抗体、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗SLA抗体的相关性

组别	INF- γ	IL-2	IL-4	IL-10	AMA-M2	抗GP210抗体	抗SP100抗体	抗LKM-1抗体	抗LC1抗体	抗SLA抗体
PBC组										
r值	0.615	0.593	0.558	0.601	0.530	0.602	0.652	0.135	0.068	0.095
P值	0.000	0.000	0.001	0.000	0.002	0.000	0.000	0.165	0.230	0.167
AIH组										
r值	0.136	0.108	0.168	0.134	0.135	0.065	0.054	0.024	0.105	0.113
P值	0.061	0.072	0.056	0.064	0.069	0.102	0.206	0.315	0.078	0.070

3 讨论

PBC发病原因尚不清楚,一般认为与环境、遗传、感染等有关,男女发病比例为1:9^[6],好发于围绝经期女性。由于该阶段女性雌激素水平波动幅度最大,肝脏灭活雌激素功能障碍可导致PBC发生。雌激素是一种脂溶性类固醇激素,包括雌二醇、雌三醇、雌酮^[7]。研究认为雌激素具有清除自由基、抑制炎症因子、调节血管活化因子、保护肝细胞膜作用,并能抑制肝纤维化进程^[8]。近年研究显示雌二醇能通过雌激素/雌激素受体 α 通路胆汁酸受体结合,抑制胆盐输出泵表达,影响胆汁分泌^[9],雌激素引起胆汁淤积已经被多数研究证实^[10-11]。同时雌激素可促进Th1细胞应答,介导自身免疫性疾病。那么PBC作为一种自身免疫性疾病,其发生、发展是否与雌激素水平有关。本研究通过分析PBC患者肝组织ER- α 表达, INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10的质量浓度, AMA-M2、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体、抗GP210抗体、抗SLA抗体、抗SP100抗体的阳性表达,分析PBC可能的发病机制。

本研究PBC患者AMA-M2、抗GP210抗体、抗SP100抗体呈高度阳性表达,其中AMA-M2、抗GP210抗体、抗SP100抗体、抗LKM-1抗体、抗LC1抗体阳性率均高于AIH组和对照组,约90%~95%的PBC患者外周血中可检测出AMA抗体,AMA抗体被认为是诊断PBC的特异性指标,50%患者可检出抗GP210抗体和抗SP100抗体,其中抗GP210抗体与肝门、肝小叶炎症反应呈正相关^[12]。免疫细胞,如B淋巴细胞、NK细胞等在胆管浸润,大量细胞因子释放是导致PBC患者肝脏损伤的主要机制。Th1、Th2细胞因子在介导体液免疫、细胞免疫中有重要作用,其中Th1细胞可分泌INF- γ 、IL-2等细胞因子参与细胞免疫^[13], Th2细胞则可分泌IL-4、IL-10等细胞因子参与体液免疫,介导炎症反应,发挥放大炎症反应作用^[14-15]。本研究PBC患者外周血INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10质量浓度均升高,表明PBC患者Th1、Th2细胞出现明显异常。相关分析显示ER- α 与INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10均呈正相关,验证了ER- α 与Th1、Th2细胞的相关性,雌激素

诱导 Th1 细胞应答增加自身免疫性疾病的易感性^[16-20]。分析其原因,女性围绝经期雌激素水平下降,而 PBC 的发病率却升高,可能与雌激素受体介导炎症反应,诱导线粒体抗原阳性表达有关^[21-26]。本研究显示,PBC 组患者 ER- α 阳性表达高于 AIH 组,并且与 AMA-M2、抗 GP210 抗体、抗 SP100 抗体表达呈正相关,提示 ER- α 可能通过激活线粒体抗原表达发挥作用。

综上所述,PBC 患者肝组织中 ER- α 阳性表达升高,INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10 质量浓度升高,AMA-M2、抗 LKM-1 抗体、抗 LC1 抗体、抗 GP210 抗体、抗 SP100 抗体阳性表达均升高,ER- α 与 INF- γ 、IL-2、IL-4、IL-10 呈正相关,ER- α 与 AMA-M2、抗 GP210 抗体、抗 SP100 抗体表达呈正相关。ER- α 阳性表达可能是 PBC 发病原因之一,但雌激素受体与自身抗体、Th1、Th2 细胞因子之间的作用机制仍待深入研究。

参 考 文 献 :

- [1] LI Z Y, LIN B L, LIN G L, et al. Circulating FGF19 closely correlates with bile acid synthesis and cholestasis in patients with primary biliary cirrhosis[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0178580.
- [2] 张海萍,闫惠平,陈小三,等.不同免疫方法检测原发性胆汁性胆管炎特异性自身抗体的对比研究[J].中华检验医学杂志,2018,41(3): 203-207.
- [3] 谢希,唐盛,王佳,等.原发性胆汁性胆管炎心脑血管事件发生风险的 Meta 分析[J].中国医学科学院学报,2019,41(S): 125-126.
- [4] BALDURSDOTTIR T R, BERGMANN O M, JONASSON J G, et al. The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nation wide population-based study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 24: 824-830.
- [5] 姚光弼.临床肝脏病学(第2版)[M].上海:上海科学技术出版社,2011: 556-560.
- [6] RABAHI N, cHReTIEN Y, GAOUAR F, et al. Triple therapy with ursodeoxycholic acid, budesonide and mycophenolate mofetil in patients with features of severe primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid alone[J]. Gastroenterol clin Biol, 2017, 34(4/5): 283-287.
- [7] 张帅,郭冠亚,周霞,等.原发性胆汁性胆管炎家系筛查及其低频突变的全文外显子组测序研究[J].中华肝脏病杂志,2018,26(5): 388-392.
- [8] 袁洲,贾桂,韩英.原发性胆汁性胆管炎熊去氧胆酸治疗应答不佳危险因素的研究进展[J].中华肝脏病杂志,2019,27(1): 73-76.
- [9] SONG X L, VASILENKO A, CHEN Y, et al. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Hepatology, 2017, 60(6): 1993-2007.
- [10] MORRI K, NISHISAKA M, NAKAMURA S, et al. A case of synthetic oestrogen-induced autoimmune hepatitis with microvesicular steatosis[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 39: 573-576.
- [11] 王璐,张苗,孙可帅,等.溶酶体相关膜蛋白 2A 在原发性胆汁性胆管炎肝脏免疫损伤中的作用[J].中华肝脏病杂志,2018,

26(11): 847-851.

- [12] 沈健豪,邵建国,卞兆连.胆管上皮细胞在原发性胆汁性胆管炎中的免疫调节作用[J].重庆医学,2019,12(20): 31-35.
- [13] LI T D, HUANG Y L, LIU P, et al. Lower plasma levels of IL-35 in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2018, 244(2): 123-131.
- [14] 谭晓燕,苗琪,陈晓宇.抗线粒体抗体阴性原发性胆汁性胆管炎-自身免疫性肝炎重叠综合征的临床病理分析[J].中华肝脏病杂志,2019,27(5): 376-380.
- [15] WANG L L, WEI T T, YIN J R, et al. Red blood cell distribution width and mean platelet volume are potential prognostic indices for patients with primary biliary cirrhosis[J]. Clinical Chemistry & Laboratory Medicine, 2017, 55(6): e127-e129.
- [16] 赵睿,邓志华,张毅.原发性胆汁性胆管炎相关基因表达异常的研究进展[J].中华肝脏病杂志,2019,27(9): 728-731.
- [17] ZHANG B, WU Z Y. Estrogen derivatives: novel therapeutic agents for liver cirrhosis and portal hypertension[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 25: 263-270.
- [18] ZHANG G Q, ZHOU Y, RAO Z, et al. Effect of Yin-Zhi-Huang on upregulation of Oatp2, Ntcp, and Mrp2 proteins in estrogen induced rat cholestasis[J]. Pharm Biol, 2015, 53: 319-325.
- [19] 奉白蕾,俞慧宏,沈薇.熊去氧胆酸联合苯扎贝特治疗难治性原发性胆汁性胆管炎的 Meta 分析[J].中华肝脏病杂志,2019,27(4): 304-311.
- [20] LIAO C Y, CHUNG C H, CHU P, et al. Increased risk of osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194418.
- [21] YANG M Y, KIM J M, KIM G W, et al. Xanthoma Striatum palmare in a patient of primary biliary cirrhosis with autoimmune hepatitis[J]. Annals of Dermatology, 2017, 29(3): 358-359.
- [22] 姜小艳,唐海鸿,魏春山,等.清肝利胆方联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎临床观察[J].广东医学,2018,12(33): 241-245.
- [23] CAIAZZA F, RYAN E J, DOHERTY G, et al. Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis[J]. Front Oncol, 2015, 5(24): 19.
- [24] 靳睿,王晓晓,王力华,等.抗线粒体抗体与原发性胆汁性胆管炎临床血清学和肝硬化指标的相关性[J].中华消化杂志,2020,40(1): 16-22.
- [25] BOONSTRA K, BEUERS U, PONSIOEN C Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review[J]. J Hepatol, 2016, 56(21): 1181-1188.
- [26] 余春晖,王静,刘斌.原发性胆汁性胆管炎治疗新进展[J].中华风湿病学杂志,2019,23(1): 60-63.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 姚煜,戴峰,徐春阳.原发性胆汁性胆管炎患者肝脏雌激素受体与外周血细胞因子及自身抗体的相关性分析[J].中国现代医学杂志,2021,31(7): 7-11.

Cite this article as: YAO Y, DAI F, XU C Y. Correlation analysis of estrogen receptor, cytokines, and autoantibodies in liver of patients with primary biliary cholangitis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(7): 7-11.