

熊去氧胆酸疗效评分可有效预测原发性胆汁性胆管炎患者对熊去氧胆酸的治疗反应

吴学芬 蔡邵哲 董凌莉 叶丛

华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫内科,湖北武汉 430030

摘要 目的:探讨原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者中对熊去氧胆酸(UDCA)治疗反应欠佳的相关独立危险因素,并在PBC患者中验证UDCA疗效评分(URS)的预测效能。方法:纳入接受UDCA治疗且随访时间至少12个月的PBC患者,计算基线URS。采用Logistic回归模型确定对UDCA治疗反应欠佳的独立危险因素。结果:在194例UDCA治疗的PBC患者(中位年龄52.0岁,男10.3%,女89.7%)中,136例(70.1%)患者治疗有效。合并食管胃底静脉曲张和基线碱性磷酸酶(ALP)升高是UDCA疗效不佳的独立危险因素。URS预测PBC患者UDCA单药和联合治疗预后的受试者操作特征曲线下面积(AUC)分别为0.859和0.910。抗线粒体抗体(AMA)和抗gp210抗体阴性的PBC患者AUC高于AMA和抗gp210抗体阳性患者。结论:URS对新诊断的PBC患者UDCA治疗有效性上具有良好的预测价值,尤其在抗体阴性的亚组中。

关键词 原发性胆汁性胆管炎;自身免疫性肝病;危险因素;熊去氧胆酸;治疗反应
中图分类号 R575.7 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250304

Ursodeoxycholic acid response score can effectively predict the treatment response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis patients WU Xue-fen, CAI Shao-zhe, DONG Ling-li, YE Cong. Department of Rheumatology and Immunology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China
 Corresponding author: YE Cong, E-mail: yecong@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Objective: To identify the related independent risk factors of inadequate response to ursodeoxycholic acid (UDCA) and to validate the UDCA response score in a cohort of Chinese primary biliary cholangitis (PBC) patients. Method: PBC patients who initiated UDCA treatment and had at least 12 months of follow-up data were included. Baseline UDCA response score was calculated. Logistic regression models were performed to identify the independent risk factors of incomplete biochemical response to UDCA. Results: Among the 194 UDCA-treated PBC patients (mean age 52.0 years, males 10.3%, females 89.7%), 136 (70.1%) patients showed a response. The combination with esophagogastric varices and elevated baseline alkaline phosphatase (ALP) were the independent risk factors of suboptimal response to UDCA. The AUC was 0.859 for treatment response of UDCA monotherapy, and 0.910 for PBC patients receiving combination therapy. As for PBC patients with negative anti-mitochondrial antibody (AMA) and anti-GP210 antibody, the AUC was greater than that with positive AMA and anti-GP210 antibody. Conclusion: Our results demonstrated that the UDCA response score had good predictive value in newly diagnosed Chinese PBC patients, especially in antibody-negative subgroups.

Key words Primary biliary cholangitis; Autoimmune liver disease; Risk factors; Ursodeoxycholic acid; Treatment response

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis,PBC)过去称为原发性胆汁性肝硬化,是一种慢性胆汁淤积性肝病,其特征是肝内小胆管的破坏性胆管炎^[1~3]。未经治疗的PBC常发展为终末期肝病,如肝衰竭、肝细胞癌,最终需要肝移植^[4]。目前,熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid,UDCA)是唯一的一线治疗药物,可以延缓肝脏组织学进展,提高患

者长期生存率^[2,3,5]。但约有40%的PBC患者对UDCA治疗反应欠佳,面临不良预后风险^[1,6,7]。这些患者联合应用奥贝胆酸或苯扎贝特的二线治疗可能有益^[8~10]。其他几种药物和草药补充剂,如糖皮质激素、硫唑嘌呤和水飞蓟素等对PBC患者疗效有限^[11~14]。尽早识别出不能从一线治疗中获益的PBC患者,尽早启动二线治疗,对于避免病情进展恶

化具有重要的价值。

目前医学界已建立了一系列标准用于评价对 UDCA 治疗的反应性,如巴塞罗那标准^[6]、巴黎一级^[15]和二级标准^[7]、鹿特丹标准^[16]和多伦多标准^[17]等。但上述标准判定 UDCA 治疗反应性的常规时间均为 12 个月,二线治疗患者必须至少等待 1 年才能治疗。

英国 PBC 联盟开发了一种预测模型-UDCA 疗效评分(UDCA response score,URS),以便在治疗前识别出不太可能对 UDCA 有反应的患者。该方法基于治疗前变量,具有良好的准确度,其受试者操作特征曲线下面积(area under the curve,AUC)达 0.83^[18]。目前,该模型在美国^[19]、斯洛伐克和克罗地亚^[20]等几个国家得到验证。中国是亚洲 PBC 发病率最高的国家之一,患病率高达每百万人 49.2 例^[21]。本文旨在确定 UDCA 治疗反应欠佳的相关独立危险因素,并评估 URS 模型在 PBC 患者中的预测性能。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析 2011 年 1 月-2021 年 1 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院接受 UDCA 治疗并在 UDCA 开始治疗后至少随访 12 个月的 194 例 PBC 患者病例资料。纳入标准:①符合 PBC 诊断^[21];②诊断后行 UDCA 治疗;③开始治疗后随访时间 >12 个月。排除标准:①验证 PBC 诊断的数据不足;②患有其他肝脏疾病;③用于分析的数据不足(缺少计算 URS 的基线生化值或缺少评估 UDCA 治疗 12 个月后有有效性的数据)。本研究经医院伦理委员会批准(批号:NO. TJ-IRB20230905)。

所纳入的 PBC 患者中男 20 例(10.3%),女 174 例(89.7%),中位年龄 52.0 岁,中位随访时间 3.9 年。基线合并症方面,82 例(42.3%)患者合并肝硬化,35 例(18%)合并食管胃底静脉曲张,27 例合并风湿性疾病(13.9%)。治疗方面,75 例(38.7%)患者在初治时即接受 UDCA 联合治疗,联合应用最多的药物有苯扎贝特、水飞蓟素、糖皮质激素和硫唑嘌呤,其中合并风湿性疾病和抗 Ro52 抗体阳性患者更倾向于接受联合治疗(P 均 <0.001);119 例 PBC 患者经 UDCA 单药治疗。经治疗后,136 例(70.1%)呈现良好疗效,即 UDCA 治疗 12 个月后 $ALP < 1.67$ 倍正常值上限(upper limit of normal,ULN),58 例(29.9%)反应欠佳。

2. 计算数据收集:包括治疗前的人口学和临床数据,包括转氨酶(transaminases,TA)、白蛋白(albu-

min,ALB)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transferase,GGT)、总胆红素(total bilirubin,TB)、肝硬化状况、合并症和 UDCA 初始剂量等。免疫抑制剂或苯扎贝特应用情况、肝移植病史以及评估 UDCA 治疗 12 个月治疗后反应性所需的数据。

3. 计算 URS:依据原始报告,使用 Logistic 回归公式计算基线 URS^[18]。 $URS = 0.77 + 0.60 \times (\sqrt{TB_{\text{诊断}}})^{-1} - 2.73 \times \ln(ALP_{\text{诊断}}) + 0.35 \times \ln(TA_{\text{诊断}}) + 0.03 \times \text{年龄} - 0.15 \times (\text{治疗延误时间}) - 0.56 \times \Delta ALP$,再根据原始报告预估 UDCA 治疗 12 个月后有治疗有效的概率^[18], $\text{概率} = \text{Exp}(URS) / (1 + \text{Exp}(URS))$ 。

4. UDCA 治疗后疗效分组:UDCA 治疗有应答的定义为 UDCA 治疗 12 个月后 $ALP < 1.67$ 倍 ULN,依据治疗 12 个月后 ALP 的数值,将 UDCA 治疗单药组分为有应答组 82 例(即 $ALP < 1.67$ 倍 ULN)与无应答组 37 例(即 $ALP \geq 1.67$ 倍 ULN)。

5. 统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料以均值和标准差(standard deviations,SD)表示,采用 t 检验;计量资料中连续变量以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料分类变量以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。通过绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线和计算 AUC 评估 URS 模型的预测精度。采用单因素和多因素 Logistic 回归模型分析 UDCA 无效的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 单药治疗后 2 组基本特征:与 UDCA 单药治疗后无应答组比较,有应答组 ALP、TB、TA、GGT 水平及合并食管胃底静脉曲张的患者比例更低,提示 ALP、TB、TA 及 GGT 较高的 PBC 患者出现 UDCA 应答的概率更低(P 均 <0.05),见表 1。2 组其余基线特征比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05,见附表 1,扫描文前二维码查看全文及附件)。

2. UDCA 反应欠佳影响因素的单因素 Logistic 回归分析:单变量 Logistic 回归分析被用于初步寻找可能导致 UDCA 反应欠佳的独立危险因素,结果显示,合并食管胃底静脉曲张以及基线 ALP、基线 GGT 可能是影响 UDCA 治疗效果的危险因素(P 均 <0.05),见表 2(其余单因素分析见附表 2,扫描文前二维码查看全文及附件)。

表 1 PBC 患者经 UDCA 单药治疗后有应答组与无应答组基本特征比较

组别	食管胃底 静脉曲张 例(%)	ALP _{诊断}	TA _{诊断}	TB _{诊断}	GGT _{诊断}
		[U/L,M (P ₂₅ ~P ₇₅)]	[U/L,M (P ₂₅ ~P ₇₅)]	[μmol/L,M (P ₂₅ ~P ₇₅)]	[U/L,M (P ₂₅ ~P ₇₅)]
有应答组(n=82)	11(13.4)	153.5(99.3~264.3)	61.0(40.8~113.0)	15.9(11.2~24.7)	161.0(62.5~306.5)
无应答组(n=37)	11(29.7)	359.0(274.0~572.0)	88.0(57.0~139.0)	28.4(14.7~38.3)	348.0(224.5~762.5)
P 值	0.034	<0.001	0.005	0.004	<0.001

表 2 UDCA 反应欠佳影响因素的单因素 Logistic 回归分析

影响因素	OR	95% CI	P 值
食管胃底静脉曲张	2.731	1.057~7.053	0.038
ALP _{诊断} (×ULN)	2.147	1.561~2.952	<0.001
GGT _{诊断} (×ULN)	1.180	1.092~1.275	<0.001

3. UDCA 反应欠佳影响因素的多因素 Logistic 回归分析:在校正初诊年龄和性别后,经多因素 Logistic 分析显示,合并食管胃底静脉曲张和基线 ALP 是 UDCA 反应欠佳的独立危险因素(*P* 均<0.05),见表 3(其余多因素分析见附表 3,扫描文前二维码查看全文及附件)。

表 3 UDCA 反应欠佳影响因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	OR 值	95% CI	P 值
食管胃底静脉曲张	3.637	1.052~12.578	0.041
ALP _{诊断} (×ULN)	1.860	1.223~2.829	0.004

4. 验证 URS:在接受 UDCA 单药治疗的 PBC 患者中验证 URS,证实 URS 在 PBC 患者具有较高的预测能力(AUC 为 0.870,95% CI:0.808~0.931,*P*<0.001),见图 1。约登指数临界值为 0.78 时,敏感度为 68.29%,特异性为 97.30%,准确性为 77.3%。

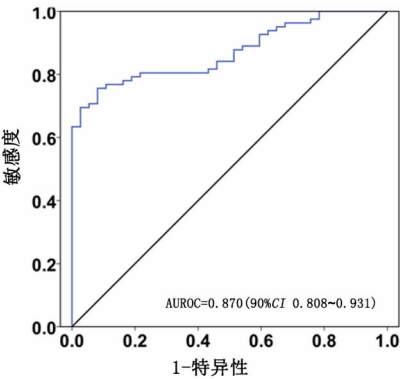


图 1 PBC 患者 URS 预测性能的 ROC 曲线分析

URS 在不同 PBC 亚组中的预测效能呈现不同的情况,其对 PBC 肝硬化患者的预测能力(AUC 为 0.919,95% CI:0.843~0.995)优于 PBC 胆管炎患者(AUC 为 0.833,95% CI:0.743~0.923)。对于 AMA

抗体阴性的 PBC 患者(AUC 为 0.938,95% CI:0.830~1.000)预测能力强于 AMA 抗体阳性的 PBC 患者(AUC 为 0.852,95% CI:0.780~0.925)。同样,抗 gp210 抗体阴性患者的识别能力(AUC 为 0.910,95% CI:0.846~0.973)明显高于抗 gp210 抗体阳性患者(AUC 为 0.800,95% CI:0.664~0.936)。由于相当比例的 PBC 患者在初始治疗时使用了 UDCA 联合药物治疗,同时也在这些联合治疗的患者中验证了 URS 的预测价值,发现其仍具有相当的预测效能(AUC 为 0.911,95% CI:0.842~0.980)。

讨论

PBC 未得到及时治疗,易发展为肝硬化,甚至肝癌。研究证实间充质干细胞可能用于治疗肝硬化,能控制肝硬化进展甚至逆转纤维化,避免进展至肝癌,但临床应用尚待进一步研究^[22]。需要可靠工具早期识别确认对于一线治疗药物有效的患者人群。本研究中验证的 URS 最初在英国队列中建立,并在意大利队列中得到了验证^[18]。PBC 的发病率和对一线治疗的反应受地理因素和种族因素等影响^[1,23,24]。本研究在中国的 PBC 患者队列中验证了该评分,证实了其良好的校准和区分能力。本研究是目前首个基于中国的 PBC 患者队列的验证性研究,证实了该预测模型在人群中的适用性。

在 URS 建立之前,已有多项研究探讨了 UDCA 疗效欠佳的相关危险因素,肝硬化、PBC 诊断时年龄较轻、诊断时 GGT 和 ALP 升高被发现是可能的危险因素^[25~27]。在中国,已有 3 个不同的队列研究 UDCA 反应不足的危险因素。Chen 等^[28]数据显示,初始 UDCA 治疗、基线 ALT 水平和基线 TB 水平是影响 PBC 患者 UDCA 治疗 1 年后生化反应的独立因素。Shu 等^[29]研究则发现了更多的危险因素,包括 TB、ALB、球蛋白、免疫球蛋白 M、天冬氨酸转氨酶与血小板比值。Tian 等^[30]发现,女性、ALB 和胆红素水平是独立的危险因素。本研究发现较高的 ALP、TB、TA 和 GGT 水平与 UDCA 应答不足有关。

通过单因素和多因素 Logistic 回归模型分析发现,合并食管胃底静脉曲张和基线 ALP 水平是影响 UDCA 治疗反应的独立危险因素。以上研究都基于中国 PBC 人群,但得出的结论却大相径庭。分析其原因,一方面可能由于是不同研究收集的指标变量不尽相同;另一方面,不同研究中判断 UDCA 治疗有无反应的标准不同,例如,本研究采用 12 个月 ALP < 1.67 倍 ULN 分为反应标准,而其他研究则分别使用了巴黎 I 标准^[15]、巴塞罗那标准^[6]等。

目前,URS 模型已经在 4 个不同的地区得到了验证。Yagi 等^[31]于 2020 年首次对 726 例接受 UDCA 单药治疗的日本患者验证了该模型。日本队列的 AUC 为 0.77 (95% CI: 0.70 ~ 0.83)。由于自 2000 年以来,苯扎贝特一直是日本 UDCA 治疗不完全缓解患者的二线治疗药物^[32],在 UDCA 治疗 1 年内,有相当比例的患者(9.7%)接受了苯扎贝特治疗。研究人员还分析了该评分模型是否能够预测 UDCA 和苯扎贝特联合治疗的反应,结果显示在接受联合治疗的患者中,校正后的 AUC 为 0.79 ~ 0.89,提示 URS 不仅可以预测 UDCA 的疗效,还可以预测 PBC 联合治疗的反应。2021 年,Gazda 等^[20]在斯洛伐克和克罗地亚的 1 组未经治疗的 PBC 患者中验证了 URS 模型的预测性能,其 AUC 为 0.81 (95% CI: 0.73 ~ 0.88)。2022 年,来自美国的研究小组使用了 1 组来自种族和地理多样化队列的 PBC 患者数据(8% 的非洲裔美国人,9% 的亚裔美国人/美洲印第安人/太平洋岛民,25% 西班牙裔),以评估校正后 URS 模型,结果显示当 ALP > 1.67 倍 ULN 时,校正后 URS 模型的准确度为“非常好”(AUC 为 0.89,95% CI: 0.86 ~ 0.92)^[19]。近期,韩国 Chang 等^[33]再次证明了 URS 模型在预测韩国 PBC 患者 UDCA 治疗反应方面的良好表现。

在本研究中,URS 对新诊断的 PBC 患者具有良好的预测性能。在肝硬化患者中的预测能力与胆管炎患者相似,但在抗体阴性 PBC 患者中的预测价值似乎远高于抗体阳性 PBC 患者。已有证据表明抗 gp210 阳性与不利的表型、治疗无反应、预期无移植生存期降低等相关^[34~36],解释了 URS 在抗体阴性患者中具有更高的预测价值的原因。尽管 URS 显示出非常高的预测准确性,但在本研究中仍有大约 23% 的 PBC 患者显示预测不准确,这些患者通常基线 ALP 和 GGT 水平较高。既往研究和本研究均发现肝硬化、诊断时 GGT 和 ALP 水平较高的 PBC 患者对 UDCA 治疗的反应可能性较小。URS 模型可

能为 ALP 和 GGT 水平较低的 PBC 患者的药物决策提供更好的参考。而针对基线 ALP 和 GGT 水平较高的患者,未来还有待更深入的研究探索是否可通过优化模型提高预测的准确性。

本研究中,近 40% 患者在初治时即接受了 UDCA 联合二线药物治疗,尤其是合并风湿性疾病[原发性干燥综合征(14 例,16.1%)、系统性红斑狼疮(11 例,12.6%)]、抗 Ro52 抗体阳性以及较高的 TB 水平的患者。风湿性疾病患者易产生多种自身抗体,这些抗体的存在可能是医生最初使用联合药物治疗的重要原因,尤其是糖皮质激素和免疫抑制剂联合 UDCA 治疗。URS 设计初始仅用于预测 UDCA 的治疗反应。由于约 40% 患者在治疗开始时即使用联合治疗,因此该评分模型能否预测对其他治疗方案的反应值得关注。本研究发现 URS 模型对 UDCA 与其他药物联合治疗同样具有很大的预测价值,与日本团队的研究结果相似^[31]。对于那些可能对 UDCA 联合治疗反应欠佳的患者,预后可能更差,需要随访监测。在 PBC 患者初诊时即建议对患者进行 URS 评估,根据其预测结果选择合适的治疗药物,如若 URS 预测其高可能性有效,建议 UDCA 单药治疗,减少患者药物经济负担及可能的副作用;对于初始即可能对 UDCA 无效的患者,建议尽早联合用药或换用二线治疗药物。

本研究是一项回顾性研究,存在数据缺失,特别是在现实世界中收集的数据。本研究排除了所有存在缺失数据的患者,可能会引入潜在的选择偏差。其次,本研究数据均来自中国的单一中心,样本量相对较小,还有待更多中心、大规模的研究予以进一步验证。

参考文献

- 1 Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis[J]. Lancet, 2015, 386(10003): 1565-1575.
- 2 Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, et al. The british society of gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines[J]. Gut, 2018, 67(9): 1568-1594.
- 3 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. J Hepatol, 2017, 67(1): 145-172.
- 4 Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study[J]. Gastroenterology, 2014, 147(6): 1338-49. e5; quiz e15.
- 5 Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of

- liver diseases[J]. *Hepatology*,2019,69(1):394-419.
- 6 Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid[J]. *Gastroenterology*,2006,130(3):715-720.
- 7 Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome[J]. *J Hepatol*,2011,55(6):1361-1367.
- 8 Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A Placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(23):2171-2181.
- 9 Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2016,375(7):631-643.
- 10 Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid[J]. *Gastroenterology*,2015,148(4):751-61. e8.
- 11 Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA[J]. *J Hepatol*,2021,74(2):321-329.
- 12 Gong Y, Christensen E, Gluud C. Azathioprine for primary biliary cirrhosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2007,2007(3):Cd006000.
- 13 Suraweera D, Rahal H, Jimenez M, et al. Treatment of primary biliary cholangitis ursodeoxycholic acid non-responders: A systematic review[J]. *Liver Int*,2017,37(12):1877-1886.
- 14 Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, et al. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid[J]. *Hepatology*,2000,32(5):897-900.
- 15 Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*,2008,48(3):871-877.
- 16 Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid[J]. *Gastroenterology*,2009,136(4):1281-1287.
- 17 Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*,2010,105(10):2186-2194.
- 18 Carbone M, Nardi A, Flack S, et al. Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2018,3(9):626-634.
- 19 Li J, Lu M, Zhou Y, et al. Dynamic risk prediction of response to ursodeoxycholic acid among patients with primary biliary cholangitis in the USA[J]. *Dig Dis Sci*,2022,67(8):4170-4180.
- 20 Gazda J, Janicko M, Drazilova S, et al. External validation of UDCA response score in slovak and croatian patients with primary biliary cholangitis[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*,2021,2021:9928065.
- 21 张奉春,王立,帅宗文,等. 原发性胆汁性胆管炎诊疗规范(2021)[J]. *中华内科杂志*,2021,60(8):709-715.
- 22 张邱涵婧,陆伦根. 间充质干细胞在肝硬化治疗中的研究进展[J]. *内科急危重症杂志*,2024,30(1):4-7.
- 23 Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis[J]. *Autoimmun Rev*,2014,13(4-5):441-444.
- 24 Selmi C, Invernizzi P, Zuin M, et al. Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: following the footprints to disease etiology[J]. *Semin Liver Dis*,2005,25(3):265-280.
- 25 Cortez-Pinto H, Liberal R, Lopes S, et al. Predictors for incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis. Data from a national registry of liver disease[J]. *United European Gastroenterol J*,2021,9(6):699-706.
- 26 Cheung AC, Lammers WJ, Murillo Perez CF, et al. Effects of age and sex of response to ursodeoxycholic acid and transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2019,17(10):2076-2084.
- 27 Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(3):560-569. e7; quiz e13-14.
- 28 Chen J, Xue D, Gao F, et al. Influence factors and a predictive scoring model for measuring the biochemical response of primary biliary cholangitis to ursodeoxycholic acid treatment[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2018,30(11):1352-1360.
- 29 Shu Y, Song Y, Bai T, et al. Predictive model of ursodeoxycholic acid treatment response in primary biliary cholangitis[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2021,9(2):187-193.
- 30 Tian S, Liu Y, Sun K, et al. A nomogram based on pretreatment clinical parameters for the prediction of inadequate biochemical response in primary biliary cholangitis[J]. *J Clin Lab Anal*,2020,34(11):e23501.
- 31 Yagi M, Matsumoto K, Komori A, et al. A validation study of the Ursodeoxycholic Acid Response Score in Japanese patients with primary biliary cholangitis[J]. *Liver Int*,2020,40(8):1926-1933.
- 32 Tanaka A. Emerging novel treatments for autoimmune liver diseases[J]. *Hepatol Res*,2019,49(5):489-499.
- 33 Chang JI, Kim JH, Sinn DH, et al. Clinical outcomes and validation of ursodeoxycholic acid response scores in patients with korean primary biliary cholangitis: a multicenter cohort study[J]. *Gut Liver*,2023,17(4):620-628.
- 34 Halder D, Janmohamed A, Plant T, et al. Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Liver Int*,2021,41(3):535-544.
- 35 Chen Q, Zhong R, Dong K, et al. The prognostic value of antibodies to gp210 among patients with primary biliary cholangitis in Northeast China[J]. *Dig Liver Dis*,2022,54(8):1094-1100.
- 36 Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*,2007,45(1):118-127.

(2025-02-24 收稿 2025-04-14 修回)

附表 1 PBC 患者经 UDCA 单药治疗后有应答组与无应答组基本特征比较

组别	诊断年龄 (岁，SD)	女性 [例(%)]	ANA+ [例(%)]	AMA+ [例(%)]	抗 GP210+ [例(%)]	抗 Ro52+ [例(%)]
有应答组(n=82)	53.1(11.5)	74(90.2)	79(96.3)	66(80.5)	25(30.9)	26(32.1)
无应答组(n=37)	50.2(9.1)	33(89.2)	36(97.3)	31(83.8)	18(48.6)	15(40.5)
P 值	0.149	1	1	0.801	0.063	0.372

组别	抗 sp100+ [例(%)]	抗 SMA+ [例(%)]	食管胃底静脉曲张[例(%)]	合并风湿性疾病[例(%)]	肝硬化 [例(%)]	治疗延误时间 [d,M(P ₂₅ ~P ₇₅)]
有应答组(n=82)	10(12.3)	1(1.2)	11(13.4)	3(3.7)	30(36.6)	4.0(1.0~7.0)
无应答组(n=37)	4(10.8)	1(2.7)	11(29.7)	0(0)	16(43.2)	2.0(1.0~6.5)
P 值	1	1	0.034	0.585	0.49	0.317

组别	ALP 诊断 [U/L, M(P ₂₅ ~P ₇₅)]	TA 诊断 [U/L, M(P ₂₅ ~P ₇₅)]	TB 诊断 [umol/L, M(P ₂₅ ~P ₇₅)]	GGT 诊断 [U/L, M(P ₂₅ ~P ₇₅)]	ALB 诊断 [g/L, M(P ₂₅ ~P ₇₅)]	PLT 诊断 [×10 ⁹ /L, M(P ₂₅ ~P ₇₅)]
有应答组(n=82)	153.5 (99.3~264.3)	61.0 (40.8~113.0)	15.9 (11.2~24.7)	161.0 (62.5~306.5)	41.5 (38.7~44.9)	136.5 (88.0~215.0)
无应答组(n=37)	359.0 (274.0~572.0)	88.0 (57.0~139.0)	28.4 (14.7~38.3)	348.0 (224.5~762.5)	40.4 (36.0~43.1)	119.5 (69.8~206.3)
P 值	<0.001	0.005	0.004	<0.001	0.052	0.408

注：AMA 为抗线粒体抗体；ANA 为抗核抗体；PLT 为血小板；抗 SMA 为抗平滑肌抗体

附表 2 UDCA 反应欠佳影响因素的单因素 Logistic 回归分析

影响因素	OR 值	95%CI	p 值
诊断年龄 (岁)	0.976	0.941~1.012	0.189
女性	0.892	0.251~ 3.171	0.860
ANA	1.367	0.137~13.598	0.790
AMA	1.253	0.447~3.511	0.669
抗 GP210	2.122	0.955~4.716	0.065

抗 Ro52	1.442	0.645~3.227	0.373
抗 sp100	0.861	0.251~2.947	0.811
抗 SMA	2.250	0.137~36.981	0.570
食管胃底静脉曲张	2.731	1.057~7.053	0.038
肝硬化	1.321	0.599~2.911	0.490
治疗延误时间 (年)	0.990	0.206~4.751	0.990
ALP _{诊断} (×ULN)	2.147	1.561~2.952	<0.001
TA _{诊断} (×ULN)	1.038	0.928~1.161	0.513
TB _{诊断} (×ULN)	1.231	0.892~1.698	0.206
GGT _{诊断} (×ULN)	1.180	1.092~1.275	<0.001
ALB _{诊断}	0.923	0.852~1.000	0.050
PLT _{诊断} (×LLN)	0.834	0.494~1.408	0.498

注：AMA 为抗线粒体抗体；ANA 为抗核抗体；LLN 为正常值下限；PLT 为血小板；抗 SMA 为抗平滑肌抗体

附表 3 UDCA 反应欠佳影响因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	OR	95% CI	P 值
诊断年龄(年)	0.982	0.935~1.030	0.452
女性	0.523	0.099~2.767	0.446
抗 GP210	2.019	0.741~5.497	0.169
食管胃底静脉曲张	3.637	1.052~12.578	0.041
ALP _{诊断} (×ULN)	1.860	1.223~2.829	0.004
GGT _{诊断} (×ULN)	1.078	0.969~1.199	0.169