

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.19.010

新疆维吾尔族自身免疫性肝病自身抗体谱的研究分析*

罗德梅,赵建梅,张朝霞[△]

(新疆医科大学第一附属医院医学检验中心,乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的** 分析新疆维吾尔族不同类型自身免疫性肝病患者的自身抗体阳性率及其诊断意义。**方法** 选取 2012 年 10 月至 2014 年 10 月该院门诊和住院的维吾尔族自身免疫性肝病患者 51 例,其中自身免疫性肝炎(AIH)20 例(AIH 组),原发性胆汁性肝硬化(PBC)31 例(PBC 组),采用间接免疫荧光法、免疫印迹法检测其血清生化指标和自身抗体,并进行比较分析。**结果** 两组各项生化指标水平均明显增高,其中两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)及免疫球蛋白 M(IgM)水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AIH 组患者抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗肝肾微粒体-1(LKM-1)抗体、抗肝细胞溶质抗原 1 型(LC-1)抗体、抗可溶性肝抗原/肝胰抗原(SLA/LP)抗体及抗线粒体抗体(AMA)阳性率分别为 65.0%、40.0%、10.0%、5.0%、10.0%、5.0%;PBC 组患者 ANA、AMA 及其 M2 亚型(AMA-M2)的阳性率分别为 61.3%、100.0%和 96.8%。**结论** 新疆地区维吾尔族自身免疫性肝病患者的自身抗体谱具有一定的特征,自身抗体谱的检测对自身免疫性肝病诊断、分型及鉴别诊断具有重要的意义。

[关键词] 自身免疫性肝炎;原发性胆汁性肝硬化;自身抗体;维吾尔族**[中图分类号]** R575**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)19-2623-03

Analysis on autoantibodies spectrum of Uygur patients with autoimmune liver disease in Xinjiang*

Luo Demei, Zhao Jianmei, Zhang Zhaoxia[△]

(Medical Laboratory Center, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the positive rate of autoantibodies in Xinjiang Uygur patients with different types of autoimmune liver disease and its diagnostic value. **Methods** Fifty-one Uygur outpatients and inpatients with of autoimmune liver disease in our hospital from October 2012 to October 2014 were selected, including 20 cases of autoimmune hepatitis(AIH, AIH group) and 31 cases of primary biliary cirrhosis(PBC, PBC group). The indirect immunofluorescence and Western blotting were used to detect the serum biochemical indexes and autoantibodies, and the comparative analysis was performed. **Results** The levels of various biochemical indexes in the two groups were increased, in which ALT, γ -GT, ALP and IgM levels had statistical difference between the two groups($P < 0.05$). The positive rates of ANA, SMA, LKM-1 antibody, LC-1 antibody, SDLA/LP antibody and AMA in the AIH group were 65.0%, 40.0%, 10.0%, 5.0%, 10.0% and 5.0% respectively; the positive rates of ANA, AMA and M2 subtype (AMA-M2) in the PBC group were 61.3%, 100.0% and 96.8% respectively. **Conclusion** The autoantibodies spectrum in Xinjiang Uygur patients with autoimmune liver diseases has certain characteristics. The autoantibodies spectrum detection has an important significance for the diagnosis, classification and differential diagnosis of autoimmune liver diseases.

[Key words] autoimmune hepatitis; primary biliary cirrhosis; autoantibody; the Uygur people

自身免疫性肝病是一类病因和发病机制尚不明确,由免疫介导的自身免疫反应过度造成的慢性肝胆组织损伤,主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH),原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC),原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等。自身免疫性肝病的发生机制、病理变化、临床表现、自身抗体各有其特点,因此诊断需综合临床、组织学、血清生化、自身抗体及遗传特征,并排除病毒性肝炎^[1]。笔者回顾性分析了新疆地区 51 例维吾尔族自身免疫性肝病患者的生化指标和自身抗体检测结果,以探讨新疆维吾尔族自身免疫性肝病患者自身抗体的阳性率、特征和意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 10 月至 2014 年 10 月本院门诊和住院的维吾尔族自身免疫性肝病患者 51 例,其中 AIH 患者 20 例(AIH 组),男 3 例、女 17 例,平均年龄(41.0±26.3)岁,参照

文献[2]将 AIH 患者分为 AIH-I 型 15 例、AIH-II 型 3 例和 AIH-III 型 2 例;PBC 患者 31 例(PBC 组),男 4 例、女 27 例,平均年龄(48.0±10.2)岁。所有患者各项病毒感染指标均为阴性,并排除药物、酒精性、遗传代谢性肝病。AIH 诊断符合美国肝脏病学学会 2011 年修订的 AIH 诊断标准^[3],AIH 的分型依据自身抗体,PBC 诊断符合美国肝脏病学学会诊断标准^[4]。

1.2 方法

1.2.1 血清生化指标检测 采用美国 Beckman LX20 全自动生化仪及配套试剂,Immage 免疫速率散射比浊仪及配套试剂测定免疫球蛋白(Ig),包括 IgG、IgA、IgM。

1.2.2 自身抗体检测 采用间接免疫荧光法分别检测抗核抗体(ANA)、抗线粒体抗体(AMA)、抗平滑肌抗体(SMA);采用免疫印迹法检抗线粒体抗体 M2 亚型(AMA-M2)、抗肝肾微粒体-1(LKM-1)抗体、抗肝细胞溶质抗原 1 型(LC-1)抗体及抗可溶性肝抗原/肝胰抗原(SLA/LP)抗体。检测试剂盒均由德国

表 1 两组生化及 Ig 指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AST(U/L)	ALT(U/L)	T-Bil(μ mol/L)	γ -GT(U/L)	ALP(U/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
AIH 组	20	125±124	184±161	153±124	109±98	195±113	18.8±7.5	4.0±2.3	2.1±1.2
PBC 组	31	86±56	97±61	119±108	256±236	356±281	20.3±8.7	3.7±1.6	4.0±2.9
t		0.99	2.52	0.52	2.34	-7.45	1.60	-1.35	-3.14
P		0.330	0.014	0.960	0.023	0.000	0.120	0.180	0.004

表 2 两组血清学自身抗体阳性率[n(%)]

组别	n	ANA	SMA	抗 LKM-1 抗体	抗 LC-1 抗体	抗 SLA/LP 抗体	AMA	AMA-M2
AIH 组	20	13(65.0)	8(40.0)	2(10.0)	1(5.0)	2(10.0)	1(5.0)	0
PBC 组	31	19(61.3)	0	0	0	0	31(100.0)	30(96.8)

欧蒙公司生产,严格按试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,齐性检验后组间比较采用 *t* 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组生化及 Ig 指标比较 各项生化及 Ig 指标水平在 AIH 组和 PBC 组患者中均明显升高;两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)及 IgM 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);而两组天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(T-Bil)、IgG 及 IgA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清学自身抗体阳性率 AIH 组与 PBC 组患者 ANA 阳性率分别为 65.0%、61.3%,SMA 阳性率分别为 40.0%、0.0%,抗 LKM-1 抗体阳性率分别为 10.0%、0,抗 LC-1 抗体阳性率分别为 5.0%、0,抗 SLA/LP 抗体阳性率分别为 10.0%、0,AMA 阳性率分别为 5.0%、100.0%,AMA-M2 阳性率分别为 0、96.8%。见表 2。

3 讨论

自身免疫性肝病以往认为多见于欧美白种人,中国人群患病率较低。中国人中慢性肝病发病率较高,但以病毒性肝炎为主。近年来研究表明,一部分肝功能异常的非病毒性肝炎患者可能是自身免疫性肝病^[5]。随着自身抗体检测在实验室的普及,以及临床医生对该类疾病认识的逐步提高,该病发病率呈上升趋势,一方面可能是由于实际发病人数增加,另一方面是由于对该类疾病的认识和诊断技术提高。

AIH 的发病机制尚未完全明确,目前认为主要是遗传易感性,以及环境诱发导致天然免疫耐受被破坏,诱导产生以 T 淋巴细胞介导为主的针对肝脏抗原的免疫反应,造成肝脏组织的破坏及慢性炎症的形成^[6]。AIH 可发生于儿童和各年龄阶段的成年人,尤以女性多见。本研究女性患者多于男性,除 II 型患者以儿童多见外,发病年龄集中在 50~60 岁。AIH 起病较为隐匿,常无明显症状,多在查体或生化检查时发现血清转氨酶升高^[7]。本研究结果显示:AIH 患者 ALT 和 AST 均明显升高,提示肝脏组织细胞受损较重,ALT、 γ -GT、ALP 及 IgM 在 AIH 组与 PBC 组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),与文献^[6]报道的结果一致。

自身抗体检测对自身免疫性肝病的诊断和分型具有重要意义。依据血清自身抗体的不同,AIH 分为 I、II 和 III 型。ANA 和(或)SMA 抗体阳性是诊断 I 型 AIH 的特征指标。有研究报道,ANA 和 SMA 抗体水平不足以提示疾病的发展和预后,高滴度(1:160)的 ANA 和 SMA 抗体同时出现对 AIH 的诊断率达 100%,表明 ANA 和 SMA 均不参与 AIH 的发病

机制,其对疾病的诊断价值大于预后^[8]。单一的自身抗体阳性对诊断 AIH 具有局限性,需综合其他的临床指标。本研究中 I 型占 AIH 患者的 75%(15/20),ANA 和 SMA 抗体的阳性率分别为 65.0%和 40.0%,与文献^[9]报道的结果相似。II 型 AIH 标志性抗体为抗 LC-1 和(或)抗 LKM-1 抗体。有研究报道,抗 LC-1 抗体可作为唯一自身抗体存在,也可与抗 LKM-1 同时存在于 AIH 中,对 AIH 诊断具有特异性^[10]。抗 LC-1 抗体阳性的 AIH 有明显的肝细胞炎症,病变也相对较重,其抗体滴度与 AST 水平平行,是判断疾病活动性的敏感指标,对疾病的早期治疗有很大的帮助,因此在 AIH 的临床治疗中应对其进行密切观察。本研究中 3 例 II 型 AIH 患者均为维吾尔族儿童,符合 II 型 AIH 多见于儿童(2~14 岁)的特征,且在欧洲国家相对常见。本研究中 LKM-1、抗 LC-1 抗体阳性率分别为 10.0%和 5.0%,与 Höner Zu Siederdisen 等^[11]报道一致,考虑是否和本地区人群的遗传易感基因或致病因素及环境诱发因素有关,有待积累更多的病例进一步研究。抗 LKM 抗体有 3 种亚型,其中抗 LKM-1 抗体的靶抗原被证实为细胞色素 P4502D6,因其与丙型肝炎病毒(HCV)基因序列有部分同源性,故少数丙型肝炎患者血清中也可出现抗 LKM-1 抗体。提示临床对于丙型肝炎标志物和自身抗体同时阳性的患者,在确定临床治疗方案时需谨慎^[12]。III 型 AIH 的标志性抗体是抗 SLA/LP 抗体,该抗体是近年来备受关注的 AIH 靶抗原之一^[13],其可能与 AIH 的发病机制有关^[2]。本研究中 1 例抗 SLA/LP 抗体阳性患者均诊断为 III 型 AIH,抗 SLA/LP 抗体阳性率为 10.0%,低于国内相关报道的 20%~40%,是否存在种群差异有待进一步研究。抗 SLA/LP 抗体对 AIH 具有很高的特异性,几乎仅见于 AIH,并且在病毒性肝炎患者中表现为阴性,因此具有确诊意义。由此可见,在 ANA、SMA、抗 LC-1 抗体及抗 LKM-1 抗体检测均为阴性或低滴度的肝病患者中进行抗 SLA/LP 抗体检测,可以减少漏诊及误诊,使不典型的 AIH 患者得到及时有效的治疗,此外抗 SLA/LP 抗体阳性与 AIH 病情严重程度也存在一定联系。

PBC 是以肝内小管进行性、非化脓性、破坏性炎症为特征的慢性胆汁淤积性疾病,为典型的自身免疫性疾病,主要发生于中年女性,男女比例为 1:9。高滴度(1:40)AMA 是 PBC 的特征血清学标记物,其靶抗原位于线粒体内膜,主要抗体为 IgG。根据抗原在线粒体内膜或外膜上的位置与对胰蛋白酶的敏感性和电泳特性,可将 AMA 分为 9 个亚型(M1~M9),其中 M2 亚型只在肝脏的胆管上皮表达,在肝细胞上无表达,对 PBC 的诊断特异度高。本研究中 PBC 患者 AMA 阳性率为 100.0%,AMA-M2 阳性率为 96.8%,与文献^[14]报道一致。虽然 AMA 对 PBC 具有高度特异性,但其分型和效价并不与

PBC 的严重程度及病情发展相关。PSC 以男性多见,是一种自身免疫性疾病导致的胆道狭窄和炎症,确诊需依赖内镜胆管造影术(ERC),PSC 患者患胆管癌的风险为 7%~13%,临床应重视 ERC 细胞学标本的检测^[15]。

综上所述,肝脏自身抗体检测在疾病的诊断中占据不可或缺的地位,本研究中维吾尔族自身免疫性肝病患者的自身抗体阳性率、阳性类别与国内相关报道存在差异,呈现一定的民族特征性。因此,对肝功能异常的非病毒性肝炎患者,尤其是维吾尔族肝功能异常的患儿,进行自身抗体检测对辅助诊断自身免疫性肝病及其分型、鉴别诊断都具有重要意义。目前,尚不清楚自身抗体是否参与自身免疫性肝病的发病,部分自身抗体的滴度与疾病严重程度相关,如抗 SLA/LP 抗体、抗 LC-1 抗体等,提示自身抗体的存在可能直接与肝脏损伤相关^[2]。AIH 患者尤其维吾尔族患者自身抗体的出现是否与疾病分期、疾病活动状况及预后判断有关,还有待进一步研究。总之,提高自身抗体检测的重视度尤其维吾尔族 AIH 患者的自身抗体检测,加强对 AIH 的认识并以此形成清晰的诊断思路,对此类疾病的诊断和治疗都有着重要的意义。

参考文献

- [1] 张利方,郑山根,周萍.自身免疫性肝病患者自身抗体检测及临床意义[J].免疫学杂志,2009,25(2):202-204.
- [2] Eyraud V,Chazouilleres O,Ballot E,et al. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas;a large French study[J]. Liver Int,2009,29(6):857-864.
- [3] 张玉波,段维佳,贾继东.2010 年美国肝病学会自身免疫性肝炎诊治指南要点[J].肝脏,2010,15(5):367-368.
- [4] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines[J]. Hepatology,2000,31(4):1005-1013.
- [5] 柯比努尔,努尔古丽,张跃新.外周血 CD4⁺T 淋巴细胞与

慢性肝病关系的临床研究[J].中国社区医师(医学专业),2011,11(33):100.

- [6] 赵丽,马雄,邱德凯.Thl7 细胞/调节性 T 细胞平衡与自身免疫性肝病[J].胃肠病学,2009,14(4):230-233.
- [7] 屠小卿,朱焯,周琳,等.自身免疫性肝病 148 例临床特点分析[J].中国实验诊断学,2006,10(10):1116-1118.
- [8] 赵艳,闫惠平,檀玉芬,等.抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体在自身免疫性肝炎诊断及分型中的意义[J].中华肝脏病杂志,2007,15(4):283-286.
- [9] Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. Clin Liver Dis,2015,19(1):57-79.
- [10] 马琼麟,曾维,黄静,等.自身抗体检测在自身免疫性肝炎诊断的临床评价[J].中国现代医生,2010,48(2):87-88.
- [11] Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Deterding K, et al. Eligibility and safety of the first interferon-free therapy against hepatitis C in a real-world setting[J]. Liver Int,2015,35(7):1845-1852.
- [12] Wies I, Brunner S, Henninger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis[J]. Lancet,2000,355(9214):1510-1515.
- [13] 戚应杰,刁联硕.自身免疫性肝炎的实验室诊断及其研究进展[J].检验医学与临床,2011,14(3):326-330.
- [14] Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology,2006,43(5):1135-1144.
- [15] Boyd S, Arola J, Mäkilä H, et al. Cytology is in pivotal role at screening and surveillance of PSC[J]. Duodecim,2014,130(22/23):2397-2404.

(收稿日期:2016-01-10 修回日期:2016-03-22)

(上接第 2622 页)

- 物理医学与康复杂志,2014,36(12):918-920.
- [4] 毛亚锦,李伟霞.彩色多普勒超声检查在诊断下肢深静脉血栓中的应用[J].重庆医学,2015,44(17):2433-2435.
 - [5] 彭南海,马嫦娥,陈月英,等.老年腹部创伤患者术后深静脉血栓高危风险的筛查及护理[J].中华护理杂志,2013,48(6):494-496.
 - [6] Sutkowska E, McBane RD, Tafur AJ, et al. Thrombophilia differences in splanchnic vein thrombosis and lower extremity deep venous thrombosis in North America[J]. J Gastroenterol,2013,48(10):1111-1118.
 - [7] Hirmerova J, Seidlerova J, Subrt I. Deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism concurrent with superficial vein thrombosis of the legs: cross-sectional single center study of prevalence and risk factors[J]. Int Angiol,2013,32(4):410-416.
 - [8] 邱天,郭曙光,方伟,等.下肢深静脉血栓发病的高危因素[J].中华医学杂志,2013,93(29):2279-2282.
 - [9] 朱晓光,杨开超,仲伟喜,等.急性创伤性脊髓损伤患者深静脉血栓形成的危险因素分析[J].中华急诊医学杂志,2015,24(8):878-881.

- [10] van Montfoort ML, Stephan F, Lauw MN, et al. Circulating nucleosomes and neutrophil activation as risk factors for deep vein thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2013,33(1):147-151.
- [11] 胡碧江,陈建南,陈文腾,等.慢性阻塞性肺疾病急性发作住院患者发生静脉血栓栓塞症的危险因素研究[J].中国全科医学,2013,16(19):2236-2238.
- [12] 彭南海,叶向红,陈月英.凝血功能监测预防腹部创伤术后深静脉血栓的护理研究[J].护理学杂志(外科版),2013,28(8):65-67.
- [13] 齐典文,张国川,扈文海,等.骨转移癌患者下肢深静脉血栓形成的危险因素分析[J].中华肿瘤杂志,2014,36(6):469-472.
- [14] 杜培泽,孙海波,孙聪毅,等.下肢深静脉血栓形成多种因素的临床分析和研究[J].重庆医学,2015,44(9):1265-1267.
- [15] 郑江,李开南,赵平,等.D-二聚体对老年转子间骨折内固定术后深静脉血栓形成的价值[J].重庆医学,2014,43(6):709-710.

(收稿日期:2016-01-22 修回日期:2016-04-06)