

1426.

[16] 刘晓宁,张春玲,武文均,等. 年轻人冠心病危险因素分布及聚集情况[J]. 中华心血管病杂志,2003,31(2):87-89.

[17] 李水泉,柳茵,刘维军,李琳. 同型半胱氨酸与冠心病的研究进展及临床意义[J]. 北方药学,2011,8(1):21-24.

[18] Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease original articles[J]. N Engl J Med, 1997, 337(4): 230-236.

[19] 李尚斌,尚士芹. 同型半胱氨酸水平与冠心病患者冠状动脉病变程度相关性研究[J]. 中国实验诊断杂志,2009,13(9):802-804.

[20] Mayer EL, Robinson K, Jacobern DW, et al. Low plasma homocysteine levels predict reduced atheroma burden in patient undergoing coronary interventions: Evidence from intravascular ultrasound [J]. Am Coll Cardiol, 1995, 25(1): 81.

[21] 雷鸣,胡超杰,黄吉敢. 血清同型半胱氨酸与冠心病的相关性研究

[J]. 中外医学研究,2011,13(9):31-32.

[22] 荆炳霞,马云宝. Hcy 的基础及临床研究进展[J]. 放射免疫学杂志,2008,21(2):163-166.

[23] 郭玲,王丽华. 同型半胱氨酸与原发性高血压相关性研究[J]. 社区医学杂志,2008,6(9):32-34.

[24] 于立妍,王华亭,王红艺,陈立光. 同型半胱氨酸血症的治疗概况及进展[J]. 国际老年医学杂志,2010,31(5):207-210.

[25] 李进,张卫,邓静媛,等. 叶酸、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 对冠心病的二级预防作用[J]. 中国老年学杂志,2012,32(1):26-28.

[26] Loscalzo J. Homocysteine trisis-clear outcomes for complex reasons [J]. N Engl J Med, 2006, 354(15): 1629-1632.

[27] 谭千端,王攀峰,王国平,钱孝胜. 高同型半胱氨酸血症治疗药物研究进展[J]. 世界临床药物,2011,32(11):692-695.

(收稿日期:2012-10-09)

• 综 述 •

# 自身免疫性肝炎及其抗肝肾微粒体-1 抗体的研究进展

叶国强<sup>1</sup>综述,何 林<sup>2</sup>审校

(1. 深圳市宝安区人民医院检验科,广东深圳 518101;2. 深圳市亚辉龙生物科技有限公司,广东深圳 518000)

**关键词:**肝炎,自身免疫性; 自身抗体; 综述  
**DOI:**10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 04. 030 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)04-0456-02

自身免疫性肝炎(AIH)是一种与自身免疫有关的慢性活动性疾病,该病无特征性改变<sup>[1]</sup>。病毒、细菌、化学物质和药物是遗传敏感个体诱发自身参与炎症性疾病过程的潜在病因<sup>[2-4]</sup>。自身免疫性肝炎的诊断根据许多临床和实验室指标,其中自身抗体是重要的诊断指标<sup>[5-6]</sup>。

AIH 在病变过程中可出现多种型态。自 1950 年 Waldenstrom 首次报道 AIH 以来,根据血清自身抗体谱把 AIH 分为 3 个血清学亚型:Ⅰ型 AIH 为经典型,发生于青年女性伴明显高丙球蛋白血症<sup>[7]</sup>,并伴有抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)阳性,其可分Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc 3 个亚型。Ⅱ型 AIH 儿童多见,无各种病毒标志,常伴有肝外综合征,高丙球蛋白血症并不突出,其可分 2 个亚型,Ⅱa 及Ⅱb。Ⅱa 型:较多典型自身免疫现象,高滴度抗肝肾微粒体-1(LKM-1)阳性,对激素反应好。Ⅱb 型:伴丙型肝炎病毒感染,青年男性多,球蛋白不高,抗 LKM-1 滴度低,对干扰素有反应。Ⅲ型 AIH 无抗 LKM-1 抗体,而有针对可溶性肝抗原/肝胰抗原(SLA/LP)的抗体阳性<sup>[8]</sup>,对Ⅲ型 AIH 具有很强的特异性。

## 1 AIH 的分子遗传学研究进展

近年来,随着分子生物学和免疫学的进展,特别是基因定位和 DNA 测序技术、抗原递呈加工机制的阐明,加深了研究者对各种类型自身免疫性疾病遗传学的认识。大部分自身免疫性疾病具有免疫遗传背景,人类白细胞相关抗原(HLA)是研究最多的人类免疫遗传学系统,在发病机制中起重要的作用<sup>[9]</sup>。HLA 参与自我识别、免疫调节和对异体移植物体排斥反应。HLA 基因定位于第六号染色体短臂(6P21.3),全长 4 000 kb,包括 100 多个基因座位共 554 个等位基因系统,根据其产物的结构和功能的相似性,可将 HLA 分为三类,Ⅰ类基因包括 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-C、HLA-F 等

6 个功能基因和 12 个假基因<sup>[10]</sup>;Ⅱ类基因包括 HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP;Ⅲ类基因定位于Ⅰ类基因和Ⅱ类基因之间大多数自身免疫性疾病,与 HLA Ⅱ类基因相关。

通过 PCR 技术,研究人员在 HLA 编码基因与 AIH 易感性的关系方面进行了大量的探讨<sup>[11]</sup>,发现 AIH 与 HLA-A1、HLA-B8、HLA-DR3 单倍型的过渡表达有关<sup>[12]</sup>,以 HLA-DR3 的相关性最强,与 HLA-A1、HLA-B8 的相关性可能是由于连锁不平衡现象引起的。HLA 表型还与 AIH 发病年龄有关,DR3 阳性患者的发病年龄较小(10~20 岁),病情进展较快,免疫抑制剂治疗后易复发,治疗期间病情仍可恶化。而 DR4 阳性患者的发病年龄明显偏高(50~70 岁),多为老年女性,疾病活动度中度,对免疫抑制剂治疗良好,但肝外自身免疫综合征常见。近年来的基因分型技术证实:AIH 的易感基因主要定位于 HLA-DR 区<sup>[13]</sup>。DRB 10401 和 DRB 30101 所编码的 HLADRB 链第 67~72 氨基酸残基(亮-亮-谷-谷-氨-赖-精),此肽段出现在 94% 的 AIH 患者中,而且有这一肽段的人群 AIH 的危险性是其他人 9 倍<sup>[14]</sup>。进一步研究表明,71 位点赖氨酸是 AIH 易感性的关键因素,由于每个 HLA 分子结合和提呈某一抗原的能力是由有序排列的多肽凹槽氨基酸残基决定的,DRβ 多肽链赖氨酸残基的替换使 HLA- DR 分子与自身抗原亲和力降低,不利于自身抗原的递呈,从而导致自身反应淋巴细胞不能清除,引发 AIH<sup>[15]</sup>。在日本,几乎所有 AIH 患者均为 HLADRB4 阳性,发病年龄为 50~60 岁<sup>[16]</sup>。有研究证实,DR4、DR2 等位基因编码的 DB 多肽链 13 号碱性氨基酸是日本人 AIH 易感性的关键位点<sup>[17]</sup>。

## 2 AIH 的诊断标准

因 AIH 发病机制不详,又无特定病征,在临床诊断方面一直众说纷纭<sup>[18-19]</sup>,而以 Mackay 提出的诊断标准最具广泛意

义<sup>[20]</sup>,其认为确诊 AIH<sup>[21]</sup>应基本符合以下 5 条:(1)血清 HBsAg 阴性,血中低滴度的抗-HBC 抗体,或两者共存;(2)高水平的血清 IgG(>25 g/L);(3)存在自身抗体:抗核抗体(ANA)阴性,抗平滑肌(SMA)抗体阳性或抗肝肾微粒体(LKM)抗体阳性,或抗可溶性肝抗原抗体(SLA)阳性,或两者共存;(4)高水平的血清转氨酶(一般要求高出 5 倍以上);(5)疾病常持续超过 6 个月。

### 3 抗 LKM-1 抗体及其检测

1973 年抗 LKM 抗体首先在一些慢性肝炎患者中被发现,这种抗体能与肝细胞质、近端肾小管起反应<sup>[22]</sup>。根据靶抗原的不同,LKM 抗体可以分为 LKM-1、LKM-2、LKM-3 三类。LKM-1 是Ⅱ型自身免疫性肝炎的血清学标志,多为 2~14 岁的儿童,血清以出现高滴度的 LKM-1 为特征,作用于肝细胞和肾小管上皮细胞的细胞色素 P450IID6,它是相对分子质量为  $50 \times 10^3$  的细胞色素蛋白。

抗 LKM-1 抗体可用免疫荧光法、ELISA 法、免疫印迹法等方法检出,如果 LKM 抗体阳性,进一步作重组抗原微粒体亚型抗体(LKM/LM)有助于诊断。靶抗原细胞色素 P450IID6 是人类研究最透彻的自身抗原,已确定出许多表位,在自身免疫性肝炎中,主要线形 B 细胞表位(“EI”)有 8 个氨基酸。为确诊慢性肝炎,如检出 HLADR3 或 HLADR4,是患者开始长疗程免疫抑制剂治疗有用的判断指标<sup>[23]</sup>。自身免疫性肝炎也是Ⅰ型自身免疫性内分泌综合征(APS-1)的一部分现象,这些病例的特征是伴有肝外疾病,例如,甲状腺炎、甲状旁腺低下症、肾上腺功能不全和性腺功能不全。此外,常见眩晕、指甲营养不良和脱发等非内分泌障碍<sup>[24]</sup>。伴有这种综合征的患者中有 10%~20%患有急性或慢性肝炎<sup>[25]</sup>,肾上腺和性腺功能不全患者有针对在这些器官表达的细胞色素 P450 酶的自身抗体,这些细胞色素 P450sec、c17 或 c21 参与类固醇激素的生物合成。APS-1 患者的自身免疫应答是针对肝脏表达的细胞色素酶,例如细胞色素 P450 1A2、1A1、3A6 和 2B6。

### 4 抗 LKM-1 抗体的诊断意义及价值

LKM-1 是Ⅱ型 AIH 的主要特征,在自身免疫性肝炎中具有致病性,一个可能的机制是 LKM-1 直接与肝细胞结合,通过补体激活途径或抗体依赖细胞受到的细胞毒作用(ADCC)致使肝细胞损伤<sup>[26]</sup>。目前,抗 LKM-1 抗体与 ANA、抗 SMA 抗体一起被公认为诊断 AIH 重要的血清学指标,其诊断敏感性可以达到 90%。另外,在多达 7%的慢性丙型肝炎患者血清中用免疫荧光法能检出 LKM-1<sup>[22,27]</sup>。因此,随着免疫遗传学、分子生物学研究的不断深入,抗 LKM-1 抗体检测方法的不断改进,抗 LKM-1 抗体已经成为诊断Ⅱ型 AIH 的重要依据,但仍需结合其他临床诊断依据确诊Ⅱ型 AIH。

### 参考文献

- [1] Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, et al. Autoimmune liverse- rology: current diagnostic and clinical challenges[J]. World J Gas- troenterol, 2008, 14(21): 3374-3387.
- [2] Koay LR, Tsai SI, Sun CS, et al. Chronic autoimmune hepatitis with Epstein-Barr virus superinfection[J]. Hepato Gastroenterol, 2008, 55(86/87): 1781-1784.
- [3] Barski L, Rabaev E, Sztarkier I, et al. Autoimmune hepatitis and hypergammaglobulinemic purpura associated with herbal medicine use[J]. Isr Med Assoc I, 2008, 10(5): 390-391.
- [4] Ford TJ, Dillon JF. Minocycline hepatitis [J]. Eur J Gastroenterol Hepato, 2008, 20(8): 796-799.

- [5] Michaels P, Malllls, Classification of Autoimmune Hepatitis and the Significance of Autoantibodies in Pathogenesis and Diagnosis [J]. German Medicine, 1999, 16(1): 144-150.
- [6] 贾艳芳. 自身抗体联合检测在不同类型肝病鉴别诊断中的价值分析[J]. 亚太传统医药, 2011, 11(1): 106-107.
- [7] Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring sys- tems for autoimmune hepatitis [J]. Hepatology, 2008, 48 (5): 1540-1548.
- [8] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [J]. Hepatology, 2010, 51(6): 2193-2213.
- [9] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis [J]. J Hepatol, 1999, 31(5): 929-938.
- [10] Czaja AJ, Carpenter HA, Moore SB. HLA DRB1 \* 13 as a risk fac- tor for type 1 autoimmune hepatitis in North American patients [J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(2): 522-528.
- [11] Anonymous International Working Party Report: Terminology of chronic hepatitis [J]. Am J Gastroenterol, 1995, 90(2): 181-189.
- [12] 王娟. 自身免疫性肝炎的临床研究进展 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(1): 56-58.
- [13] 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: 416-417.
- [14] Manns MP, Krüger M. Immunogenetics of chronic liver diseases [J]. Gastroenterology, 1994, 106(6): 1676-1697.
- [15] 赵颖, 乔彦. 自身免疫性肝炎发病机制的研究进展 [J]. 华西医学, 2009, 24(1): 227-228.
- [16] Umemura T, Ota M, Yoshizawa K, et al. Association of cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with type 1 autoimmune hepatitis in Japanese [J]. Hepatol Res, 2008, 38(7): 689-695.
- [17] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis [J]. Hepatology, 2008, 48 (1): 169-176.
- [18] Qiu D, Wang Q, Wang H, et al. Validation of the simplified crite- ria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patient [J]. J Hepatol, 2011, 54(2): 340-347.
- [19] Mackay IR. Autoimmune Liver Disease [M]. New York: Raven Press, 1991: 21-42.
- [20] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis [J]. Hepatology, 2008, 48(1): 169-176.
- [21] Johnson PJ, McFarlane IG. International Autoimmune Hepatitis Group [J]. Hepatology, 1993, 18(4): 998-1005.
- [22] 仲人前, 范列英. 自身抗体基础与临床 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2006: 110-112.
- [23] 王倩怡, 贾继东. 自身免疫性肝病诊断与治疗进展 [J]. 传染病信息, 2011, 5(24): 257-260.
- [24] Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis [J]. Gastroenterology, 2010, 139(4): 1198-1206.
- [25] 张利方, 李方, 石莉萍. 自身免疫性肝炎和乙型肝炎患者自身抗体检测及对比分析 [J]. 微循环学杂志, 2010, 20(1): 40-41.
- [26] 潘继文, 李京南. 自身抗体仪自身免疫性肝炎关系综述 [J]. 检验技术与方法, 2004, 10(5): 320-321.
- [27] 高会霞, 刘玉珍. 肝病相关自身抗体检测在自身免疫性肝病诊断中的价值研究 [J]. 河北医药, 2012, 34(1): 21-23.