

• 经验交流 •

肝病自身抗体联合免疫球蛋白对丙肝肝硬化的诊断价值

李东明,杜卫杰,刘树业,丁 贤
(天津市第三中心医院检验科,天津 300170)

摘 要:**目的** 探讨丙肝患者肝炎自身抗体联合免疫球蛋白检测对丙肝肝硬化的诊断价值。**方法** 选择丙肝患者 152 例,其中 92 例为肝硬化。统计分析采用 Kappa 评价方法。**结果** 肝炎自身抗体和肝组织病理学检查对丙肝后肝硬化的诊断具有较好的一致性,其诊断肝硬化的敏感度为 71.7%、特异度为 86.7%、准确度为 77.6%;免疫球蛋白和肝组织病理学检查对丙肝后肝硬化的诊断具有极好的一致性,其诊断肝硬化的敏感度为 77.2%、特异度为 71.6%、准确度为 78.7%。肝病自身抗体和免疫球蛋白联合检测诊断丙肝后肝硬化的敏感度为 92.3%、特异度为 95.3%、准确度为 91.6%。**结论** 肝炎自身抗体和免疫球蛋白联合检测有助于丙型肝炎肝硬化的预防性诊断。

关键词:丙型肝炎; 肝硬化; 自身抗体; 免疫球蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.06.050 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2014)06-0767-02

近年来,对于由慢性丙型肝炎病毒(HCV)性肝炎转归引起的肝硬化和肝癌的病例越来越多,对于其发病机制和诊断方法一直是人们探讨的热点。有资料表明,自身免疫现象在 HCV 感染者中普遍存在,导致患者体内常存在多种抗体^[1]及多种免疫指标异常。虽然诊断肝硬化的金标准是肝组织病理学检查,但病理学检查存在有创、存在并发症和禁忌证、难于反复进行、患者接受程度低等不足。本研究通过对丙肝患者自身抗体和血清免疫球蛋白的检测,探讨其联合检测与肝组织病理学检查在预测丙肝后肝硬化的一致性,以期寻求一种无创、简便、经济、准确、快速的预测丙肝后肝硬化方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析天津市第三中心医院 2010 年 3 月至 2012 年 12 月慢性丙型肝炎住院患者 152 例,年龄 46~73 岁,其中男性 90 例,女性 62 例,肝硬化 92 例,非肝硬化患者 60 例作为对照组。临床诊断遵循 2004 年中华医学会肝病学分会、中华医学会传染病与寄生虫病学分会制定的诊断标准^[2]。**1.2 仪器与试剂** 上海科华生物技术有限公司的抗-HCV 抗体 ELISA 检测试剂盒,自身抗体试剂选自德国欧蒙,免疫球蛋白采用贝克曼 Immage 特种蛋白仪。

1.3 方法 HCV 抗体采用间接 ELISA 法检测,微孔板采用 HCV 结构区和非结构区多肽包被。所有患者静脉采血 4 mL,分离血清,-20℃保存备用。血清自身抗体采用间接免疫荧光法测定,按厂家自带说明书进行操作及判定结果,抗体滴度大于 1:100 为阳性。同时,所有病例进行血清免疫球蛋白(IgM、IgG、IgA)测定,采用免疫透射比浊方法。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 10.0 统计软件对计量数据进行处理,采用 Kappa 评价方法学,对丙肝相关自身抗体预测肝硬化结果与病理诊断结果进行诊断一致性分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。对 Kappa 值的参考评价原则如下:0.75<K≤1,诊断一致性极好;0.40<K≤0.75,诊断一致性较好;0≤K≤0.40 时,诊断一致性差。同时,以肝组织病理结果为金标准,计算丙肝相关自身抗体和免疫球蛋白预测丙肝后肝硬化的敏感度、特异度和准确度。

2 结 果

2.1 肝病相关自身抗体预测丙肝后肝硬化的统计结果 152 例慢性丙型肝炎患者中 74 例血清 ANA、SMA、AMA 和 LKM 至少一项阳性,认为其肝损伤严重,较大可能进展为严重肝纤维化或肝硬化。其中 66 例经病理学检查确诊。两者结果比较

见表 1。

自身抗体检测	肝组织病理学检查		合计
	肝硬化	慢性丙型肝炎	
肝硬化(抗体阳性)	66	8	74
慢性丙型肝炎(抗体阴性)	26	52	78
合计	92	60	152

2.2 免疫球蛋白预测丙肝后肝硬化的统计结果 张占卿等^[3]报道诊断肝硬化的最佳截断值:IgG 为 16.85 g/L,IgA 为 1.89 g/L,IgM 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。即当血清 IgG≥16.85g/L 和或 IgA≥1.89 g/L 时,假定免疫球蛋白为异常升高(↑↑),否则仅为升高(↑)。152 例慢性丙型肝炎患者中 88 例血清免疫球蛋白异常升高(↑↑),认为其可能进展为严重肝纤维化或肝硬化,其中 71 例经病理学检查确诊,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两者结果比较见表 2。

免疫球蛋白检测	肝组织病理学检查		合计
	肝硬化	慢性丙型肝炎	
肝硬化(免球↑↑)	71	17	88
慢性丙型肝炎(免球↑)	21	43	64
合计	92	60	152

2.3 肝病自身抗体和免疫球蛋白联合检测预测丙肝后肝硬化结果 以肝组织病理结果为金标准。结果见表 3。

表 3 自身抗体和免疫球蛋白联合检测与病理学检查结果比较				
方法	准确度(%)	特异度(%)	敏感度(%)	Kappa 值
自身抗体	77.6	86.7	71.7	0.52
免疫球蛋白	78.7	71.6	77.2	0.71
自身抗体+免疫球蛋白	91.6	95.3	92.3	0.78

3 讨 论

近几年,临床丙型肝炎病毒的感染率不断上升,由丙型肝炎

炎转归引起严重的肝硬化和肝癌,严重危害人类的健康。肝硬化代偿期和肝癌的早期诊断可以更好的指导临床有效降低丙型肝炎发展为肝硬化和肝癌的可能性。所以寻找可靠的实验室或影像学方法来诊断代偿期肝硬化成为一个亟待解决的热点话题,肝组织学活检虽然是金标准但又存在许多不足。因此,本文旨在寻找令人满意的一种快速、简便有效诊断早期肝硬化的方法。

二十世纪八十年代末 Esteban 等^[4]提出在自身免疫性肝炎(AIH)患者血清中检测出抗丙型肝炎病毒抗体,丙型肝炎病毒感染与自身免疫的关系越来越被医学界重视。AIH 现象普遍存在于慢性肝炎患者体内,包括乙肝、丙肝等,它是一种特殊炎症反应。慢性肝炎患者,多存在自身免疫抗体阳性、高丙种球蛋白血症、肝脏慢性纤维化组织学改变等,病程慢性迁延可自行发展为肝硬化和肝衰竭^[5-6]。现在研究表明,自身免疫现象亦普遍存在于 HCV 感染患者中,Kammer 等^[7]认为,丙型肝炎病毒通过分子模拟现象激活自身反应性 CD8⁺ T 细胞,病毒的一种或多种成分可能成为多克隆激活剂,激活大量免疫细胞活化,使其过度表达,从而启动自身免疫过度应答,过度损伤肝细胞。另外,肝炎病毒抗原与人自身组织可能存在交叉抗原,也可能成为 HCV 患者体内检测到自身抗体的原因而诱导自身免疫。现在实验室可以在 HCV 感染者体内检测出多种自身抗体,例如抗平滑肌抗体、抗核抗体、抗线粒体抗体、抗肝肾微粒体抗体等。

据统计慢性肝病患者血清中自身抗体的检出率高达 30% 以上,主要包括抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗线粒体抗体(AMA)和抗肝肾微粒体抗体(LKM)^[8-9]。本研究 152 例慢性丙型肝炎患者血清 ANA、SMA、AMA 和 LKM 至少一项阳性的有 74 例,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),因此认为有发展为严重肝纤维化进而肝硬化的趋势。肝炎相关自身抗体和肝组织病理学检查对丙肝后肝硬化的诊断具有较好一致性,其敏感度为 71.7%、特异度为 86.7%、准确度为 77.6%, $Kappa$ 值为 0.52,与王少敏等^[10]研究报道基本一致,可以作为代偿期肝硬化的一种辅助诊断方法。

免疫球蛋白是机体抵抗疾病的重要成分,是具有抗体活性的一类蛋白质,具有抗病毒、抗菌及加强细胞吞噬作用的功效且能够在补体的帮助下溶解或杀死病原微生物^[11]。肝脏是蛋白质合成与代谢的重要场所,肝脏功能状态直接影响蛋白质的生成以及分解代谢。肝硬化时,肝细胞大量坏死,蛋白质不能有效合成与代谢,枯否细胞清除功能障碍,体内抗原性物质不能有效地清除,肝硬化时,发生门体侧支循环,从肠道吸收的微粒抗原不经枯否细胞处理,直接到达肝骨髓等处,与该处的淋巴细胞及吞噬细胞接触,其免疫原性比正常时增强数倍^[12]导致患者体内免疫球蛋白异常。此外,肝硬化患者血清免疫球蛋白增高的另一个重要原因是肝脏在肝硬化时由于肝细胞大量坏死,对肠源性细菌内毒素解毒能力减弱,内毒素又可以强烈刺激 B 淋巴细胞有丝分裂并产生抗体致免疫球蛋白升高。所以,慢性丙肝患者免疫球蛋白一旦持续升高,临床上就要警惕早期肝硬化发生的可能,需要进一步通过 CT、MR、B 超、核素肝脏显像等检查进一步确诊。本文 152 例慢性丙肝患者中共有 88 例免疫球蛋白水平异常升高,其中肝硬化组 71 例,非肝硬化组 17 例,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。免疫球蛋白

和肝组织病理学检查对丙肝后肝硬化的诊断具有较好一致性,其敏感度为 77.2%、特异度为 71.6%、准确度为 78.7%, $Kappa$ 值为 0.71。

迄今为止,慢性肝炎、肝硬化的鉴别诊断仍以肝脏组织病理学检查作为金标准,部分患者对侵袭性操作难以接受。当肝脏病变呈不均性分布时,单一肝穿结果又不一定能准确取到病变组织,对于肝癌患者还可能导致癌细胞扩散,患者不愿接受频繁肝穿时,所以寻找一种无创伤的诊断方法一直是临床的研究热点。本文研究得出,肝病相关自身抗体和血清免疫球蛋白联合测定对丙肝后肝硬化的推断的准确度为(91.6%)明显高于单独测定肝病自身抗体的准确度(77.6%)或免疫球蛋白的准确度(78.7%),显著提高了对丙肝后肝硬化诊断的准确度。所以,本文认为肝病相关自身抗体和血清免疫球蛋白联合检测可以帮助临床医师评估代偿期肝硬化患者的病情,而且成本低,快速,及时,无创性,操作简便,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Giordano N, Amendola A, Papakostas P, et al. Immune and autoimmune disorders in HCV chronic liver disease: personal experience and commentary on literature[J]. New Microbiol, 2005, 28(4):311-317.
- [2] 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7):551-555.
- [3] 张占卿, 陈淑琴, 陆伟, 等. 血清免疫球蛋白诊断乙型肝炎相关肝硬化的价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2008, 17(10):844-845.
- [4] Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain [J]. Lancet, 1989, 2(8658):294-297.
- [5] 曾娟, 吴会玲, 田德英, 等. 自身免疫性肝炎两例并文献复习[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(5):311-312.
- [6] Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, et al. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(21):3374-3387.
- [7] Kammer AR, van der Burg SH, Grabscheid B, et al. Molecular mimicry of human cytochrome P450 by hepatitis C virus at the level of cytotoxic T cell recognition [J]. J Exp Med, 1999, 190(2):169-176.
- [8] Giordano N, Amendola A, Papakostas P, et al. Immune and autoimmune disorders in HCV chronic liver disease: personal experience and commentary on literature[J]. New Microbiol, 2005, 28(4):311-317.
- [9] 王九平, 李军, 白雪帆. T 细胞应答在丙型肝炎病毒持续感染中的作用[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2007, 34(1):66-67.
- [10] 王少敏, 陈杰, 陈早立, 等. 丙型肝炎相关自身抗体和血清 AST/ALT 比值对丙肝后肝硬化的诊断价值[J]. 实用医学, 2009, 25(14):2357-2358.
- [11] 李雷, 杨波, 何燕. 新生儿 227 例血清免疫球蛋白检测分析[J]. 山东医药, 2007, 47(4):62-63.
- [12] 卢冰贤, 陈男生. 肝病患者免疫球蛋白血清检测的临床应用价值[J]. 中国校医, 2011, 4(25):288-290.

(收稿日期:2013-11-25)