

• 论 著 •

肝病相关抗体和生化检测指标在自身免疫性肝炎诊断中的意义

王晓燕¹, 李 娇¹, 石启洋², 李 冰^{1△}

(1. 大连医科大学附属第一医院检验科, 辽宁大连 116011; 2. 大连医科大学
附属第二医院检验科, 辽宁大连 116023)

摘 要:目的 进一步探索自身抗体和生化检测指标在自身免疫性肝炎(AIH)诊断中的价值,为临床诊断提供实验室依据。
方法 选取 AIH 患者为 AIH 组($n=35$)、病毒性肝炎患者为病毒性肝炎组($n=30$,包括 9 例甲型肝炎,15 例乙型肝炎,6 例丙型肝炎),另选取 33 健康体检者作为健康对照组($n=33$),采用间接免疫荧光法检测抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗线粒体抗体(AMA),免疫印迹法检测抗可溶性肝抗原/肝胰抗原(SLA/LP)、抗肝细胞浆抗体(LC-1)、抗肝肾微粒体抗体(LKM)、抗线粒体抗体 M2 亚型(AMA-M2)和全自动生化分析仪检测生化指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(T-BIL)、直接胆红素(D-BIL)、总胆汁酸(TBA)。**结果** ANA、ASMA、AMA、AMA-M2 在 AIH 组中检测阳性率显著高于病毒性肝炎组和健康对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。ALP、GGT 在 AIH 组中显著高于其他两组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。D-BIL 在病毒性肝炎组显著高于其他两组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 结合自身抗体和实验室生化检测能够帮助临床对 AIH 做出诊断。

关键词:自身免疫性肝炎; 肝病相关抗体; 生化肝功

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)08-1038-03

Significance of liver disease associated antibodies and biochemical detection in the diagnosis of patients with autoimmune hepatitis

WANG Xiaoyan¹, LI Jiao¹, SHI Qiyang², LI Bing^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University,
Dalian, Liaoning 116011, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of
Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116023, China)

Abstract:Objective To explore the value of autoantibodies and biochemical markers in the diagnosis of autoimmune hepatitis (AIH), and to provide the basis for clinical diagnosis. **Methods** AIH patients as AIH group ($n=35$), viral hepatitis as viral hepatitis group ($n=30$, including 9 cases of hepatitis A, 15 cases of hepatitis B and 6 cases of hepatitis C), the other 33 healthy volunteers were selected as healthy control group, indirect immunofluorescence assay was used to detect ANA, ASMA, AMA. Western blot was used to detect SLA/LP, LC-1, LKM, AMA-M2 and biochemical examination means ALT, AST, ALP, gamma-GT, T-BIL, D-BIL, TBA. **Results** The test results of autoantibodies were tested by chi square test. The positive rate of ANA, ASMA, AMA and AMA-M2 in AIH group was significantly higher than that in viral hepatitis group and healthy control group ($P<0.05$). The results of biochemical test by rank sum test, ALP, gamma-GT in the AIH group was significantly higher than the other two groups ($P<0.05$). The results of D-BIL detection in viral hepatitis group were significantly higher than those in the other two groups ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of autoantibodies and laboratory biochemistry could help clinical diagnosis of AIH.

Key words: autoimmune hepatitis; liver disease related antibodies; determination of liver function

自身免疫性肝炎(AIH)是一组与自身免疫相关,引起的以肝组织为特异免疫病理损伤器官的慢性疾病。其发病原因和机制尚不清楚。我国为慢性肝炎的高发区,其中病毒性肝炎居多,约有 20.0% 的肝病患者病毒检测显示阴性,但生化指标持续异常^[1-3]。由于 AIH 的初期症状与病毒性肝炎表现类似,因此,及时检测出 AIH 的特异性自身抗体及生化指标将对诊断及进一步治疗有重要作用^[4]。本研究为了进一步探索自身抗体及生化检测指标在 AIH 诊断中的价值,为临床诊断提供实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集自 2013 年 1 月至 2015 年 3 月在大连医科大学附属第一医院住院治疗的 AIH 患者 35 例(AIH 组),其中男 5 例,女 30 例,年龄 40~80 岁,中位年龄 53 岁。另收集病毒性肝炎患者 30 例(病毒性肝炎组,包括甲型肝炎 9 例,乙型肝炎 15 例,丙型肝炎 6 例),其中男 7 例,女 23 例,年龄 43~

77 岁,中位年龄 54 岁。健康体检者 33 例(健康对照组),其中男 11 例,女 22 例,年龄 30~67 岁,中位年龄 49 岁。

1.2 主要仪器与试剂 Olympus 荧光显微镜 B×41、EURO Line Scan 扫描仪 1-916900、印迹自动操作仪 EURO Blot Master J-MY-035、日立 7600-020 型全自动生化分析仪等。抗核抗体 IgG 检测试剂盒、抗线粒体抗体 IgA 检测试剂盒、抗肝抗原谱抗体 IgG 检测试剂盒,均购自欧盟公司。丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(T-BIL)、直接胆红素(D-BIL)、总胆汁酸(TBA)均来自日本和光纯药工业株式会社。

1.3 实验方法 间接免疫荧光法检测抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗线粒体抗体(AMA);免疫印迹法检测抗可溶性肝抗原/肝胰抗原(SLA/LP)、抗肝细胞浆抗体(LC-1)、抗肝肾微粒体抗体(LKM)、抗线粒体抗体 M2 亚型(AMA-M2);用日立全自动生化分析仪检测 ALT、AST、ALP、GGT、

T-BIL、D-BIL、TBA。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验,计量资料偏态分布以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象自身抗体检测结果比较 ASMA、ANA、AMA-M2、AMA 在 3 组研究对象中的阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)。其余 3 种抗体 SLA/LP、LC-1、LKM 在 3 组中阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步两两比较发现, AIH 组 ASMA、ANA、AMA-M2、AMA 的阳性率显著高于病

毒性肝炎组,且差异有统计学意义($P<0.05$); AIH 组 ASMA、ANA、AMA-M2、AMA 的阳性率显著高于健康对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$),病毒性肝炎与健康对照组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 3 组研究对象间生化指标检测结果比较 经秩和检验得出,3 组研究对象间 AST、ALT、ALP、GGT、T-BIL、D-BIL、TBA 水平差异具有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较发现 AIH 组 ALP、GGT 水平显著高于其他 2 组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),病毒性肝炎组 D-BIL 水平显著高于其他两组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组研究对象自身抗体检测结果比较[n(%)]

组别	n	ANA	ASMA	AMA	SLA/LP	LC-1	LKM	AMA-M2
AIH 组	35	35(100.0)	9(25.7)	21(60.0)	2(5.7)	2(5.7)	0(0.0)	12(34.3)
病毒性肝炎组	30	11(36.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
健康对照组	33	5(15.2)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2 3 组研究对象间生化指标检测结果比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	T-BIL(μ mol/L)	D-BIL(μ mol/L)	TBA(μ mol/L)
AIH 组	35	55.0(9.0,1 437.0)	50.0(17.0,1 396.0)	211.0(11.0,1 168.0)	163.0(54.0,674.0)	14.6(5.8,168.1)	5.5(2.6,135.3)	14.4(1.1,275.1)
病毒性肝炎组	30	102.5(17.0,2 851.0)	58.0(21.0,825.0)	73.5(13.0,412.0)	86.5(58.0,180.0)	17.4(7.6,266.4)	8.4(1.4,206.3)	16.5(2.9,342.3)
健康对照组	33	22.0(7.0,45.0)	24.0(13.0,48.0)	25.0(7.0,40.0)	89.0(55.0,133.0)	11.1(5.3,19.0)	4.7(0.9,6.9)	5.5(0.9,9.1)

3 讨 论

AIH 是近几年新确定的疾病之一,在发达国家的发病率达(0.1~1.9)/10 万人,占全部慢性肝炎的 20%左右。随着生活节奏的加快,生活压力的不断增加,我国人群中 AIH 的发病率也在不断升高^[5-6]。AIH 与病毒性肝炎临床表现比较相似,将 AIH 误诊为病毒性肝炎的情况时有发生,从而导致临床无法治愈,延误患者病情。因此,及早且正确的进行实验室检查对疾病的确诊、治疗和预后有着重要作用^[7]。自身抗体的产生并伴随不同程度的肝损害是 AIH 的主要特点^[8-9]。本研究发现,ASMA、ANA、AMA、AMA-M2 在 AIH 组中的阳性率显著高于病毒性肝炎组和健康对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$);因此实验室检查可把这些指标作为 AIH 筛查指标。但是 ASMA、AMA-M2 这 2 项指标的阳性率低,仅依靠这 2 项指标的检测结果容易漏诊。因此,在实验室检查中,为了提高检测的灵敏度和特异度,应与其他项目联合检测^[10]。

ANA 是一种广泛存在的自身抗体,它可见于多种自身免疫性疾病。实验室检测发现,在健康老人中也可见低滴度的 ANA^[11]。本实验中发现,ANA 在 AIH 组的阳性率为 100.0% 且 AIH 组阳性率显著高于其他两组,差异具有统计学意义($P<0.05$);所以,ANA 可以作为自身免疫性肝炎的筛查指标。

ASMA 是 I 型 AIH 的特异性指标,它的主要靶抗原是 F 肌动蛋白,与肝细胞质膜有着密切关系^[12]。然而,本实验发现 ASMA 在 AIH 中的阳性率较低,只有 25.7%,但差异具有统计学意义($P<0.05$)。因此,ASMA 可以作为 AIH 的筛查指标之一,但不可作为唯一指标,否则导致漏诊。

AMA 分为 9 个亚型^[13],AMA 和 AMA-M2 实验检测指标发现, AIH 中阳性率显著高于其他两组,阳性率分别为 60.0%和 34.3%,且差异具有统计学意义($P<0.05$),可作为 AIH 的筛查指标之一。据文献报道,SLA/LP 和 LKM 是 AIH

最特异的检测指标。在 AIH 中 SLA/LP 阳性率只有 10%~30%,但其阳性预期值几乎为 100%^[11]。本实验中 SLA/LP 在 AIH 的阳性率仅有 5.7%,远低于文献报道数据,其中一个原因可能是收集的病例只有 35 例,病例数较少,导致实验结果有一定偏差。由此也更加说明,SLA/LP 是实验室诊断 AIH 最特异的指标,但由于其阳性率太低,需和其他指标联合检测来提高阳性率。据文献报道,LC-1 是肝脏特异性胞浆蛋白,被认为是 II 型 AIH 的第 2 种标志抗体且抗 LC-1 的滴度可能反应 AIH 的活动度^[14]。LC-1 在 AIH 中特异性为 100.0%,但由于其阳性率太低,本研究中阳性率仅为 5.7%。因此需要联合检测其他项目提高对 AIH 诊断的敏感性。

生化指标检测发现, AIH 患者都有不同程度的肝损害。AST、ALT、ALP、GGT 等都有不同程度的升高,进一步两两比较,发现 ALP、GGT 检测结果显著高于其他两组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。病毒性肝炎组患者生化检测也显示,患者肝功能有不同程度的损害,AST、ALT、GGT、T-BIL、D-BIL 都有不同程度的升高,其中 D-BIL 检测结果显著高于其他两组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。

总之,应充分认识自身抗体检测在 AIH 诊断中的作用,结合实验室生化指标检测提高对该疾病的认识。但由于在病毒性肝炎患者和健康体检者中某些检测指标也可有阳性或异常情况,应通过多个指标的联合检测,从而减少漏诊、误诊^[15]。

参考文献

[1] 冯立英,顾大磊.自身免疫性肝病抗体谱分析[J].上海预防医学,2011,25(12):709-710.

[2] Achenza MI, Meda F, Brunetta E, et al. Serum autoantibodies for the diagnosis and management of autoimmune liver diseases [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012,6(6):717-729.

(下转第 1042 页)

有预测脑梗死 HT 的潜力,尚需扩大样本量并进行前瞻性研究证实这一结论,并探索 TEG 监测参数在预测 HT 中的出凝血阈值。

参考文献

- [1] Adams HJ, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial, TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1):35-41.
- [2] Sussman ES, Connolly ES. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2013, 4:69.
- [3] Alvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina EA. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7):689-705.
- [4] Kerenyi L, Kardos L, Szász J, et al. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(11):1251-1255.
- [5] Kitagawa Y. Pathogenesis of hemorrhagic cerebral infarction[J]. *Intern Med*, 2001, 40(7):559-560.
- [6] Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PA, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2004, 13(6):235-246.
- [7] Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2013, 30(6):270-382.
- [8] Yao XY, Dong Q, Song YP, et al. Thrombelastography maximal clot strength could predict one-year functional outcome in patients with ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(3):182-190.
- [9] McDonald MM, Wetzel J, Fraser S, et al. Thrombelastography does not predict clinical response to rtPA for acute ischemic stroke[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(3):505-510.
- [10] Chen M, Sandercock P, Pan C, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups[J]. *Stroke*, 2000, 31(6):1240-1249.
- [11] Snoep D, Hovens M, Eikenboom C, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(15):1593-1599.
- [12] Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2008, 336(7637):195-198.
- [13] Wang Y, Zhao X, Lin J, et al. Association between CYP2C19 Loss-of-Function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. *JAMA*, 2016, 316(1):70-78.
- (收稿日期:2016-09-12 修回日期:2016-11-13)
- (上接第 1039 页)
- [3] Nicol MF, Gerven V, Bart J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(10):1245-1254.
- [4] 谢美华, 郑惠兰, 江峰. 血清抗肝抗原自身抗体检测对自身免疫性肝病的诊断价值(附 49 例分析)[J]. *福建医药杂志*, 2009, 31(2):102-103.
- [5] 魏炳华. 生化指标联合自身抗体检测的自身免疫性肝炎诊断意义研究[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(8):516-517.
- [6] 王玉梅, 王敏, 宋丽媛. 自身抗体检测在自身免疫性肝病诊断中的应用[J]. *放射免疫学杂志*, 2010, 23(5):590-592.
- [7] 郭楠, 姚兴伟, 田敬华, 等. 48 例自身免疫性肝病患者血清自身抗体的分析[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(17):2303-2304.
- [8] Squadrito G, Previti M, Lenzi M, et al. High prevalence of non-organ-specific autoantibodies in hepatitis C virus-infected cirrhotic patients from southern Italy[J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(2):349-353.
- [9] Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study[J]. *Liver Int*, 2013, 33(2):190-196.
- [10] 张玲, 陈美才, 吴丽华, 等. 6 项指标在自身免疫性肝炎中的临床价值[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(10):1258-1259.
- [11] 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, 8(3):326-330.
- [12] 何玮, 何颖, 罗双庆, 等. 自身免疫性肝病及其自身抗体谱分析[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(23):2602-2604.
- [13] Zamanou A, Tsirogianni A, Terzoglou C, et al. Anti-smooth muscle antibodies (ASMAs) and anti-cytoskeleton antibodies (ACTAs) in liver diseases: a comparison of classical indirect immunofluorescence with ELISA[J]. *J Clin Lab Anal*, 2002, 16(4):194-201.
- [14] Muratori L, Cataleta M, Muratori P, et al. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis[J]. *Gut*, 1998, 42(5):721-726.
- [15] 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, 24(5):257-260.
- (收稿日期:2016-10-12 修回日期:2016-12-30)