·论　著·

慢性丙型肝炎患者抗核抗体谱的表达及临床意义*

贺琤雯，薛　苗，姚文杰，鲁　琼
（海军军医大学附属长海医院实验诊断科，上海 200433）

摘　要：目的　分析慢性丙型肝炎患者抗核抗体谱（LIA-ANAs）的表达，探讨慢性丙型肝炎患者出现自身抗体的临床意义。**方法**　采用回顾性研究，选取 2018 年 3—7 月海军军医大学附属长海医院感染科门诊和住院收治的慢性丙型肝炎患者 81 例作为慢性丙型肝炎组，同时选取 81 例体检健康者作为健康对照组，检测 2 组 LIA-ANAs、丙型肝炎病毒（HCV）-RNA 载量及肝功能结果并进行统计学分析。**结果**　81 例慢性丙型肝炎患者共 37 例检出 LIA-ANAs，阳性率为 45.67%，阳性率显著高于健康对照组的 4.93%（4/81），差异有统计学意义（$\chi^2=33.300$，$P<0.001$）。30 例（37.04%）患者检出 1 种特异性自身抗体，占 LIA-ANAs 阳性者的 81.08%；6 例（7.40%）检出 2 种特异性自身抗体，占 LIA-ANAs 阳性者的 16.21%；1 例（1.23%）检出 3 种特异性自身抗体，占 LIA-ANAs 阳性者的 2.70%。81 例慢性丙型肝炎患者中，ANA 滴度≥1∶100 共 6 例；24 例 HCV-RNA≥1×10^3 copies/mL。LIA-ANAs 阳性和阴性组间 HCV-RNA 载量水平差异有统计学意义（$\chi^2=4.645$，$P<0.05$），2 组丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（AST）的中位数差异有统计学意义，LIA-ANAs 阳性组 ALT 和 AST 水平均高于阴性组（$U=595.000$、597.500，$P=0.038\ 2$、0.040 3）。81 例慢性丙型肝炎患者 LIA-ANAs 阳性和阴性组间年龄（$t=0.720$，$P=0.479$）、性别（$\chi^2=0.400$，$P=0.520$）差异无统计学意义。**结论**　慢性丙型肝炎患者容易产生自身抗体，自身抗体的产生与性别、年龄无关，但与肝功能（ALT、AST）、HCV-RNA 载量有关。对慢性丙型肝炎患者血清进行 LIA-ANAs 的检测，将有助于临床诊治的需求。

关键词：丙型病毒性肝炎；　抗核抗体谱；　丙型肝炎病毒 RNA
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.003　　**中图法分类号：**R446.5；R512.6
文章编号：1673-4130(2020)09-1034-05　　**文献标识码：**A

Expression and clinical significance of LIA-ANAs in patients with chronic hepatitis C*

HE Zhengwen, XUE Miao, YAO Wenjie, LU Qiong
(*Department of Clinical Laboratory, Changhai Hospital of Naval Military Medical University, Shanghai* 200433, *China*)

Abstract: Objective　To analyze the expression of anti nuclear antibody spectrum (LIA-ANAs) in patients with chronic hepatitis C and to explore the clinical significance of autoantibodies in patients with chronic hepatitis C. **Methods**　In the retrospective study, 81 patients with chronic hepatitis C were selected from the outpatients and inpatients in the Department of Infectious Diseases of Changhai Hospital of Naval Military Medical University from March to July 2018 as the chronic hepatitis C group, and 81 cases from physical examination healthy people were selected as the healthy control group, and the results of LIA-ANAs, hepatitis C virus (HCV)-RNA load and liver function were measured and analyzed statistically. **Results**　The positive rate of LIA-ANAs was 45.67%, which was significantly higher than that of the control group (4.93%, 4/81), the difference was statistically significant ($\chi^2=33.300$, $P<0.001$). One specific autoantibody was detected in 30 cases (37.04%), which accounted for 81.08% of the patients with positive LIA-ANAs; two specific autoantibodies were detected in 6 cases (7.40%), which accounted for 16.21% of the patients with positive LIA-ANAs; three specific autoantibodies were detected in 1 case (1.23%), which accounted for 2.70% of the patients with positive LIA-ANAs. Among 81 patients with chronic hepatitis C, 6 patients had ana titer≥1∶100, 24 patients had HCV-RNA≥1×10^3 copies/mL. There was a significant difference in HCV-RNA load between the positive and negative groups ($\chi^2=4.645$, $P<0.05$). The median difference in ALT and AST between the two

* **基金项目：**国家自然科学青年基金项目（81501401）。
作者介绍：贺琤雯，女，主管技师，主要从事临床免疫学研究。
本文引用格式：贺琤雯，薛苗，姚文杰，等. 慢性丙型肝炎患者抗核抗体谱的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志，2020，41(9)：1034-1037.

groups was statistically significant, the levels of ALT and AST in the positive group were higher than those in the negative group (U=595.000, 597.500, P=0.038 2, 0.040 3). There was no significant difference in age (t=0.720, P=0.479) and gender (χ^2=0.400, P=0.520) between the positive and negative groups of LIA-ANAs in 81 patients with chronic hepatitis C. **Conclusion**　Patients with chronic hepatitis C are prone to produce autoantibodies. The production of autoantibodies is not related to gender and age, but related to liver function (ALT, AST) and HCV-RNA load. The detection of LIA-ANAs in sera of patients with chronic hepatitis C will be helpful for clinical diagnosis and treatment.

Key words: hepatitis C virus;　LIA-ANAs;　hepatitis C virus RNA

丙型肝炎病毒(HCV)是一种嗜肝 RNA 病毒。慢性 HCV 感染可导致肝细胞自身免疫性抗原表位暴露而诱发自身免疫系统疾病。自首次在自身免疫性肝炎患者血清中检出 HCV 特异性抗体以来,HCV 感染与自身免疫的关系越来越受到临床关注[1]。同时,长期存在的自身免疫功能紊乱可能是诱发肝细胞恶变的原因之一。有文献报道,70%以上 HCV 感染者可出现自身抗体,包括抗核抗体(ANA)、胰岛素相关抗体、甲状腺过氧化物酶抗体等[2-3]。然而,HCV 感染者抗核抗体谱(LIA-ANAs)的表达鲜有报道。本研究通过回顾性分析临床确诊的慢性丙型肝炎患者 LIA-ANAs 的分布及其与性别、年龄、HCV-RNA 载量、肝脏功能等的关系,旨在探讨慢性丙型肝炎患者出现自身抗体的临床意义,为进一步诊断、治疗及预后判断提供依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　根据临床诊疗结果及实验室检测指标进行回顾性分析。选取 2018 年 3—7 月海军军医大学附属长海医院感染科门诊和住院收治的慢性丙型肝炎患者血清标本 81 例作为慢性丙型肝炎组,其中男性 48 例(59.3%),女性 33 例(40.7%);年龄 24～86 岁,平均(51.4±10.6)岁。同时选取 81 例体检健康者作为健康对照组,其中男性 45 例(55.6%),女性 36 例(44.4%);年龄 24～86 岁,平均(52.1±11.3)岁。2 组在性别、年龄上差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2　病例纳入、排除标准　所有慢性丙型肝炎病例的临床诊断均符合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 2015 版《丙型肝炎防治指南》的相关标准[4],即 HCV 感染超过 6 个月,或有 6 个月以前的流行病学史;HCV 抗体(抗-HCV)及 HCV-RNA 阳性,肝脏病理学检查符合慢性肝炎。排除其他病毒性肝炎、药物性肝炎及自身免疫性疾病。

1.3　仪器与试剂　北京科美生物技术有限公司提供的 CHEMCLIN 1500 全自动化学发光仪、EUROStar Ⅱ荧光显微镜、EUROBlotMaster 44 半自动免疫印迹仪、EUROLINEScan 扫描仪、日立 7600 型全自动生化分析仪、罗氏 Cobas 4800 荧光定量 PCR 仪。化学发光法检测试剂采用北京科美生物技术有限公司 HCV-IgG 化学发光免疫检测试剂盒(试剂盒批号:20180428)。间接免疫荧光法检测试剂采用欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司生产的 ANA 间接免疫荧光试剂盒(试剂盒批号:CF180506AB)。免疫印迹法检测试剂采用欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司生产的 LIA-ANAs 试剂盒(试剂盒批号:D180503AA)。生化指标检测采用上海科华生物工程公司生产的相应试剂盒。HCV-RNA 定量检测采用上海科华生物有限公司提供的 HCV-RNA 荧光定量 PCR 检测试剂盒(试剂盒批号:18022511)。

1.4　方法

1.4.1　样本采集与保存　符合上述标准的人群采用真空采血管按常规采血步骤采清晨空腹静脉血 3 mL,1 h 内以 3 000 r/min 离心分离血清并检测。未能及时检测的样本分离血清后−20 ℃保存,7 d 内检测完毕。

1.4.2　HCV-IgG 检测　采用北京科美生物技术有限公司 HCV-IgG 化学发光免疫检测试剂盒,操作完全按照试剂和仪器说明书进行,信号/阴性对照比值(S/Co)≥1 为阳性。HCV-IgG 质控品由上海市临床检验中心提供,HCV-IgG 化学发光法室内质控批号:1801、1802。

1.4.3　免疫印迹法检测 LIA-ANAs　该试剂膜条可同时检测以下 15 种自身抗体:nRNP/Sm、Sm、SS-A、Ro-52、SS-B、Scl-70、PM-Scl、Jo-1、着丝点蛋白 B(CENP B)、增殖细胞核抗原(PCNA)、双链 DNA(ds-DNA)、核小体、组蛋白、核糖体 P 蛋白(rRNP)、线粒体-M2(AMA-M2)的抗体。其中 CENP B、PM-Scl、Ro-52、PCNA 为重组抗原,其余均为经亲和层析纯化的天然抗原。待检血清 1∶100 倍稀释后进行检测,检测方法严格按照试剂盒说明书进行。靶抗原部位出现棕色条带,即为该自身抗体阳性。

1.4.4　ANA 检测　采用德国欧蒙公司提供的 ANA 间接免疫荧光法检测。待检血清样本 1∶100 倍稀释后进行检测,检测方法严格按照试剂盒说明书进行。每次试验均设阴性和阳性对照。在 EUROStar Ⅱ荧光显微镜下观察荧光模式和荧光强度。ANA≥1∶100 为阳性。

1.4.5　HCV-RNA 检测　采用上海科华生物有限公司提供 HCV-RNA 荧光定量 PCR 仪检测,HCV-RNA 检出限为 1×10^3 copies/mL。所有操作步骤均

严格按照说明书进行。HCV-IgG 质控品由上海市临床检验中心提供(HCV-RNA 质控品批号:1801、1802)。

1.4.6 丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)检测　采用速率法,检测试剂盒购自上海科华生物工程公司,仪器为日立 7600 型全自动生化分析仪。

1.5 统计学处理　采用 Graphpad Prime 5 统计软件进行分析。正态分布及近似正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间均数比较使用独立样本 t 检验;检测数据为偏态分布,数据以中位数(四分位数)[$M(P_{25},P_{75})$]表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或率(%)进行描述,采用 χ^2 检验进行统计分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　　果

2.1 LIA-ANAs 在慢性丙型肝炎患者血清中的检出情况　在 81 例慢性丙型肝炎患者标本中,共检出 LIA-ANAs 阳性 37 例(45.68%),阳性率显著高于健康对照组 4.94%(4/81),且差异有统计学意义($\chi^2=33.300$,$P<0.001$)。30 例患者(37.04%)检出 1 种自身抗体,占 LIA-ANAs 阳性者的 81.08%(30/37);检出 2 种自身抗体 6 例(7.40%),占 LIA-ANAs 阳性者的 16.21%(6/37);检出 3 种自身抗体 1 例(1.23%),占 LIA-ANAs 阳性者的 2.70%(1/37)。81 例慢性丙型肝炎患者 LIA-ANAs 阳性和阴性组间年龄($t=0.720$,$P=0.479$)、性别($\chi^2=0.400$,$P=0.520$)差异无统计学意义。LIA-ANAs 具体检出情况见表 1。

2.2 慢性丙型肝炎患者血清 ANA 的检出情况　81 例慢性丙型肝炎患者血清 ANA 阳性 6 例,其中均质型 1 例,胞浆型 2 例,核仁型 2 例和颗粒型 1 例,见表 2。然而,1 例胞浆型和 1 例核仁型血清未检出 LIA-ANAs。

表 1　慢性丙型肝炎患者和健康对照人群 HCV 抗体水平及 LIA-ANAs 表达

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(n/n)	抗-HCV(S/CO)	LIA-ANAs 阳性(n)											
					Ro-52	ds-DNA	SS-A	组蛋白	PM-Scl	PCNA	Ro-52、Jo-1	ds-DNA、nRNP/SM	Ro-52、PCNA	Ro-52、PM-Scl	Ro-52、SS-A	Ro-52、PCNA、rRNP
慢性丙型肝炎组	81	51.4±10.6	48/33	62.0±5.6	18	4	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1
健康对照组	81	52.1±11.3	45/36	<1	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2　6 例 ANA 阳性慢性丙型肝炎患者 ANA 检出情况

患者序号	年龄(岁)	性别	HCV-RNA(copies/mL)	HCV-IgG(S/Co)	ANA	LIA-ANAs
1	79	女	$<10^3$	90.87	核仁型	Ro-52
2	71	男	3.49×10^6	117.53	胞浆型	Ro-52、PCNA、rRNP
3	55	女	7.08×10^4	103.93	胞浆型	—
4	44	女	4.87×10^6	108.24	颗粒型	Ro-52
5	64	男	$<10^3$	71.69	均质型	Ro-52
6	72	男	1.66×10^6	99.32	核仁型	—

注:—表示此项未检出 LIA-ANAs。

表 3　LIA-ANAs 阴性组及阳性组年龄、性别、肝功能及 HCV-RNA 载量的比较

项目	LIA-ANAs 阳性($n=37$)	LIA-ANAs 阴性($n=44$)	$U/t/\chi^2$	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	50.23±2.21	53.06±2.65	0.720	0.479 0
男/女(n/n)	22/15	26/18	0.400	0.520 0
ALT[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	26(5,199)	21(12,168)	595.000	0.038 2
AST[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	27(15,247)	22(14,112)	597.500	0.040 3
HCV-RNA[n(%)]			4.645	0.032 0
$\geqslant10^3$ copies/mL	15(40.54)	9(20.45)		
$<10^3$ copies/mL	22(59.45)	35(79.55)		

2.3 慢性丙型肝炎患者 HCV-RNA 载量、性别、年龄、肝功能与 LIA-ANAs 的关系　81 例慢性丙型肝炎患者中 57 例 HCV-RNA$<1\times10^3$ copies/mL,24 例 HCV-RNA$\geqslant1\times10^3$ copies/mL。LIA-ANAs 阳性

组和阴性组间 HCV-RNA 载量的差异有统计学意义($\chi^2=4.645$, $P<0.05$)。LIA-ANAs 阳性组 HCV-RNA 载量高于阴性组。81 例慢性丙型肝炎患者 LIA-ANAs 阳性和阴性组间年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$);2 组 ALT 和 AST 的中位数差异有统计学意义($P<0.05$),LIA-ANAs 阳性组 ALT 和 AST 水平均高于阴性组,差异有统计学意义($U=595.000$、597.500, $P=0.038\ 2$、$0.040\ 3$)。见表 3。

3 讨　论

大部分急性丙型肝炎患者会转变为慢性病毒感染,反复慢性炎症的作用导致肝纤维化,并引起机体内环境的紊乱,最终发展成为肝硬化,甚至肝细胞癌。近些年的研究表明,HCV 感染参与了自身免疫和免疫耐受平衡的破坏,促使致病性自身抗体的产生,从而引发自身免疫反应,肝脏组织纤维化的发生、发展与此密切相关[1]。在 HCV 感染者中已经揭示了一些与肝脏慢性感染相关的肝外表现,其中大多数可以通过免疫学机制介导,而不与肝外组织的直接感染有关,如类风湿关节炎、甲状腺功能紊乱及自身免疫性肝病[5-7]。目前的研究报道对慢性丙型肝炎患者体内自身抗体与年龄、性别、肝功能及病毒载量等因素的相关性观点不一致[8-10]。大部分的研究主要集中在丙型肝炎与 ANA、平滑肌抗体的相关性研究[11-12],与 LIA-ANAs 的相关性研究较少见。

本研究发现,在 81 例慢性丙型肝炎患者中共 37 例检出 LIA-ANAs,阳性率为 45.68%,与 AMICO 等[12]的报道比较一致;且显著高于健康对照人群。在 LIA-ANAs 阳性慢性丙型肝炎患者中绝大部分(81.08%)仅检出 1 种自身抗体;检出 2 种自身抗体的仅占 16.21%;检出 3 种自身抗体的比例则更低。然而,81 例慢性丙型肝炎患者中 ANA 阳性仅 6 例(7.4%),与 LIA-ANAs 45.67%的检出率明显不符,可能与 ANA 间接免疫荧光法检测的灵敏度较低有关。本研究还发现 1 例 ANA 胞浆型和 1 例核仁型患者血清均未检出 LIA-ANAs,这是否表明本研究所使用的 15 种 LIA-ANAs 尚不足以覆盖慢性丙型肝炎患者体内产生的 ANA 种类?需要进一步扩大病例数来验证。

在所有检出的 LIA-ANAs 中 Ro-52 检出率最高,在 37 例 LIA-ANAs 阳性患者中检出 Ro-52 抗体有 24 例,比例高达 64.86%。Ro-52 是 TRIM 蛋白家族成员,在机体抗病原微生物等感染的固有免疫中起重要的调节作用;在细胞内可与多种分子相互作用,在核内可与 DNA 相互作用,发挥调节细胞增殖、凋亡、信号转导等功能[13-14]。当免疫调节系统某些环节出现紊乱,表现出免疫自稳机制破坏,使 Ro-52 存在的微环境失衡,从而导致多种自身免疫性疾病发生,如干燥综合征、系统性红斑狼疮、皮肌炎等[15-16]。有研究分析了 10 年内北美地区Ⅰ型自身免疫性肝炎患者的流行病学资料发现,患者 Ro-52 抗体的阳性率高达 37.3%[17]。在自身免疫性肝病中 Ro-52 抗体是患者出现肝损伤的原因还是结果,目前仍存在争议。这些出现 Ro-52 抗体的丙型肝炎患者是否会出现严重的肝损伤?需要后续积累更多的病例加以分析。

慢性丙型肝炎患者自身抗体的出现,是否与病毒载量存在相关性,这对于患者的诊断和治疗均较为重要。通过本研究分析发现慢性丙型肝炎患者中 LIA-ANAs 阳性者 HCV-RNA 载量明显高于阴性者,可能是 HCV 感染可导致肝细胞膜通透性增加或细胞膜抗原成分发生变异,诱发机体产生自身抗体所致[18]。这些自身抗体的存在是否诱发了机体免疫系统对肝细胞的免疫损伤或出现自身免疫和病毒感染破坏的叠加损伤?本研究发现慢性丙型肝炎 LIA-ANAs 阳性者血清 ALT 和 AST 水平高于参考区间的比例明显高于阴性者,提示 LIA-ANAs 存在可能是引起肝脏组织损害的一个重要因素,也是导致肝外病理表现的原因。

4 结　论

在临床上自身免疫性肝病与慢性丙型肝炎在治疗原则上截然不同,如不恰当地使用干扰素治疗可使自身免疫性疾病病情恶化,而盲目地应用免疫抑制剂又可加重患者的病毒血症。因此,如何正确判断是合并 HCV 感染的自身免疫性肝病,还是伴有自身免疫现象的慢性丙型肝炎,这对于疾病的诊断和鉴别诊断、患者的治疗方向等有着极其重要的临床意义。对慢性丙型肝炎患者血清进行 LIA-ANAs 的检测,将有助于满足临床诊治的需求。

参考文献

[1] GILMAN A J, LE A K, ZHAO C, et al. Autoantibodies in chronic hepatitis C virus infection: impact on clinical outcomes and extrahepatic manifestations[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2018, 5(1): e000203.

[2] PASTORE F, MARTOCCHIA A, STEFANELLI M, et al. Hepatitis C virus infection and thyroid autoimmune disorders: a model of interactions between the host and the environment[J]. World J Hepatol, 2016, 8(2): 83-91.

[3] 王晗,杨宁,于长明,等. HCV 相关自身免疫性甲状腺疾病自身抗体研究进展[J]. 检验医学与临床, 2017, 4(5): 742-743.

[4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志 2015, 23(12): 906-923.

[5] WAN L P, ZHU H, GU Y, et al. Diagnostic value of trait antinuclear antibodies and multiple immunoglobulin production in autoimmune diseases[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(4): e22361.

(下转第 1041 页)

率的目的[15]。建立该系统服务器可以共用临床信息系统服务器,其对计算能力要求并不高,由于软件系统功能并不复杂,投入成本较低,而且可以长期运用在日常临床工作当中,能够解决临床实际问题,因此,该系统必然会带来更多的经济收益。

4 结　论

总之,检验仪器自动报警通知系统可实现多台仪器移动集中监控,减少了仪器的人员值守,可远程了解仪器运行状态,操作人员满意度显著提高。此外,该系统可拓展应用于任何一种自动化检验仪器上,对于提高整体工作效率和评价仪器故障率提供数据支撑,值得在检验科及仪器厂商中推广使用。

参考文献

[1] 解东涯,吴惠霞,李小红.不合格检验标本的原因并探讨相应护理管理措施分析[J].中外女性健康研究,2018,26(11):190-191.

[2] 欧志强.医院检验科生化项目检验中室内质量控制失控研究[J].中国保健营养,2017,27(27):409.

[3] 钟堃,王薇,何法霖,等.全国医院检验科临床检验项目基本情况现状调查与分析[J].中华检验医学杂志,2015,38(9):637-641.

[4] 朱镜飞.临床医学检验质量控制的影响因素探讨及应对措施[J].当代医学,2015,21(19):78-79.

[5] KRITANAWONG C,ZHANG H,WANG Z. et al. Artificial intelligence in precision cardiovascular medicine[J]. J Am Coll Cardiol,2017,69(21):2657-2664.

[6] 匡萃峰.浅谈临床医学检验重要环节的质量控制[J].医学信息,2015,29(20):124-125.

[7] 陈维刚,太扎姆,文艺蓉.浅谈基层医院检验科质量管理体系的建立[J/CD].临床检验杂志(电子版),2018,7(4):773-774.

[8] 汪德宇.临床检验工作的问题分析[J].中国卫生产业,2016,13(35):31-33.

[9] 金红,富宏然,姜蕾,等.浅谈检验医学及检验实验室的发展与未来展望[J].实验室科学,2015,18(3):196-198.

[10] 陈宏文,李作家,温锐.浅谈我国临床检验设备的发展现状[J].中国医疗设备,2016,31(7):180-183.

[11] 张原琪.自动化技术在临床免疫学检验中的应用与发展[J].国际医药卫生导报,2016,22(13):2017-2018.

[12] 雷和月,王红旗,郭远瑜,等.免疫学检验结果自动审核程序的建立及其应用[J].临床检验杂志,2015,33(5):388-390.

[13] 高启健,向波,刘忠民.抗核抗体两种检测方法在系统性红斑狼疮中的诊断性能比较[J].实用医学杂志,2017,33(9):1498-1502.

[14] 武永康,胡朝军.自身抗体检测问题及对策[J].中华检验医学杂志,2018,41(12):913-916.

[15] 郑红颖,杨艳,倪佳琪,等.人工智能临床应用研究进展[J].护理研究,2019,33(3):454-458.

(收稿日期:2019-10-18　修回日期:2020-01-15)

(上接第 1037 页)

[6] ORHAN Z,HAMIT Y,ZEYNEP H D,et al. Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide(anti-CCP)antibodies with hepatitis B and hepatitis C infection[J]. Adv Clin Exp Med,2017,26(6):987-990

[7] ISABELA S,LIDIA B,VIOREL B,et al. Serum biomarkers for discrimination between hepatitis C-Related arthropathy and early rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Sci,2017,18(6):1304.

[8] PALAZZI C, BUSKILA D, D′ ANGELO S, et al. Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases [J]. Autoimmun Rev,2012,11(9):659-663.

[9] ACAY A,DEMIR K,ASIK G,et al. Assessment of the frequency of autoantibodies in chronic viral hepatitis[J]. Pak J Med Sci,2015,31(1):150-154.

[10] ARISTOTELIS T,THEOHARIS V,ALEXANDROS P, et al. Circulating autoantibodies to endogenous erythropoietin are associated with chronic hepatitis C virus infection-related anemia[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2017,6(3):289-295.

[11] 钟运华,庄俊华,赵蓉,等.丙型肝炎病毒感染者 17 种自身抗体的检测及其临床意义[J].国际检验医学杂志,2014,35(3):275-279.

[12] AMICO E D,PALAZZI C,CACCIATORE P E,et al. Anti-ENA antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Dig Dis Sci,2002,47(4):755-759

[13] TRIER N H,NIELSEN I Ø,FRIIS T,et al. Comparison of antibody assays for detection of autoantibodies to Ro 52,Ro 60 and La associated with primary Sjögren′s syndrome[J]. J Immunol Methods,2016,433(1):44-50.

[14] CONWAY R,O′DONNELL R,FAHY R,et al. Anti-Ro 52 positive dermatomyositis presenting as rapidly progressive interstitial lung disease[J]. QJM,2014,107(7):593-594.

[15] PATRICE C,CLOÉ C,DAVID S,et al. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: the impact of Direct-Acting antiviral agents[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2017,43(1):123-132.

[16] 赵丹彤,闫惠平,檀玉芬,等.抗 RO-52 抗体在自身免疫性肝病中的检测[J].中华微生物学和免疫学杂志,2009,29(7):656-659.

[17] MONTANO-LOZA A J,SHUMS Z,NORMAN G L,et al. Prognostic implications of antibody to RO/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis[J]. Liver Int,2012,32(1):85-92.

[18] FATEMEH A,FARAH B S,MARYAM E,et al. The presence of autoantibodies to cytoplasmic rod and ring particles in the serum of patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Hepat Mon,2016,6(12):e4238.

(收稿日期:2019-09-02　修回日期:2020-01-02)