

• 专家述评 •

实验室检查在自身免疫性肝病临床诊断中的应用现状与挑战*

李昊隆 综述, 李永哲[△] 审校

中国医学科学院北京协和医院检验科, 北京 100730

摘要: 自身免疫性肝病(AILD)是一类病因尚未完全明确的慢性自身免疫性疾病,可导致肝脏和胆管组织的损伤。该类疾病多起病隐匿,临床表现缺乏特异性,早期不易被察觉。因此,自身抗体、肝脏生化、免疫球蛋白等实验室检查指标在AILD的临床诊断中具有重要意义。该文将对这些具有诊断价值的实验室检查指标在AILD临床诊断中的应用现状及其面临的挑战进行评述。

关键词: 自身免疫性肝病; 实验室检查; 自身抗体; 诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.15.002

中图法分类号: R446; R575

文章编号: 1673-4130(2025)15-1801-06

文献标志码: A

Current status and challenges of laboratory examination in clinical diagnosis of autoimmune liver diseases*

LI Haolong, LI Yongzhe[△]

Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Abstract: Autoimmune liver diseases (AILD) are a type of chronic autoimmune diseases with unknown etiology that can lead to liver and biliary injury. AILD often present with insidious clinical manifestations that are not easily detectable. Therefore, laboratory examinations, such as autoantibodies, liver biochemical indicators, and immunoglobulins play an important role in the clinical diagnosis of AILD. This article reviews the current application status and challenges of laboratory examinations that have been found to have diagnostic value in the clinical diagnosis of AILD.

Key words: autoimmune liver diseases; laboratory examination; autoantibody; diagnosis



李永哲

自身免疫性肝病(AILD)是一类因自身免疫功能失调导致肝脏和胆管组织损伤的慢性自身免疫性疾病,主要包括原发性胆汁性胆管炎(PBC)、自身免疫性肝炎(AIH)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、免疫球蛋白G4相关硬化性胆管炎(IgG4-SC),以及任意两种AILD及以上同时合并所致的重叠综合征。AILD多起病隐匿,早期不易被发现,且不同AILD在病因、发病机制、组织学改变及临床表

现等方面既相互关联又存在一定差异,导致AILD的诊断及鉴别诊断困难。实验室检查指标如自身抗体、肝脏生化、免疫球蛋白等对于AILD的准确诊断具有重要意义,本文主要讨论这些实验室检查在AIH、PBC、PSC和IgG4-SC临床诊断中的应用现状与挑战并进行评述。

1 实验室检查在AILD临床诊断中的应用现状

AILD需通过实验室检查,影像学检查,综合其他病史信息,必要时需要采取肝组织活检才能明确诊断。然而,AILD临床表现无特异性,检查方法有限,部分AILD缺乏特异性标志物,导致AILD漏诊、误

* 基金项目:中央高水平医院临床科研项目(2022-PUMCH-B-124)。

专家简介: 李永哲,北京协和医院研究员,教授,博士/博士后研究生导师,检验科学术带头人。长期从事自身免疫性疾病发病机制及实验诊断技术临床应用等研究工作。现任中国研究型医院学会检验专业委员会副主任委员、中华医学会检验医学分会委员、中国医师协会检验医师分会常务委员、中华医学会微生物与免疫学分会常务委员、北京医学会微生物与免疫学分会候任主任委员、北京免疫学会常务理事及《中华检验医学杂志》等多种核心期刊编委。以课题负责人承担国家重点研发计划重点专项1项(首席专家)、国家自然科学基金项目9项及其他科研课题30余项。获发明专利18项。以第一作者或通信作者在《NEJM》《Nat Genet》《Ann Rheum Dis》《Arthritis Rheumatol》《STTT》《ACS Central Sci》《Adv Sci》等国际著名学术期刊发表SCI论文200余篇,总IF>1000分。以第一完成人获北京市科学技术奖、中华医学会中华医学科技奖、中国医疗保健促进会华夏医学科技奖等。

[△] 通信作者, E-mail: yongzhelipumch@126.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20250701.1006.002.html\(2025-07-01\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20250701.1006.002.html(2025-07-01))

诊及治疗过度等情况时有发生。目前,自身抗体仍是临床上诊断 AILD 的主要实验室检查指标。大多数肝脏生化、免疫球蛋白等非自身抗体指标对 AILD 临床诊断仅具有提示作用,对于 AILD 的诊断不具有疾病特异性。

1.1 PBC 现已应用于 PBC 临床诊断的自身抗体有抗线粒体抗体(AMA)、AMA-M2、抗可溶性酸性磷酸化核蛋白 100 抗体(抗 SP100 抗体)、抗跨膜糖蛋白 210 抗体(抗 GP210 抗体)。AMA 与 AMA-M2 是诊断 PBC 的特异性自身抗体,在 PBC 中具有良好的诊断性能,诊断特异度在 90% 以上。此外,在 AIH 中 AMA 阳性率约为 5.1%,但其在 PSC、IgG4-SC 中通常不表达。根据国内外 PBC 相关诊疗指南,AMA 或 AMA-M2 阳性且血清胆酶水平持续性升高即符合 PBC 诊断标准^[1-2]。然而,在临床中亦可存在 PBC 相关自身抗体阳性且血清胆酶水平异常升高的非 PBC 患者,所以对于 PBC 的诊断也需要考虑其他引起胆酶水平升高的原因^[3]。同时,健康人群中 PBC 相关自身抗体也有一定的阳性率^[2,4],但其效价一般低于 PBC 患者。抗 SP100 抗体与抗 GP210 抗体对 PBC 的诊断灵敏度较低,但诊断特异度较高。然而,这两种自身抗体可在 AMA 阴性 PBC 患者中检出。因此,国内外已有指南推荐对于 AMA 和(或)AMA-M2 阴性的 PBC 患者可以进一步检测抗 SP100 抗体或抗 GP210 抗体^[1-2],这两种抗体任一阳性亦可作为 PBC 临床诊断的证据,从而在一定程度上避免患者进行肝穿刺检查。此外,临床上有一部分人群仅有 AMA 或 AMA-M2 阳性,但尚无胆汁淤积或肝损伤的证据,这部分人群可每年监测胆汁淤积相关生化指标,从而有助于 PBC 的早期诊断。抗着丝点抗体(ACA)在大约 20% 的 PBC 患者血清中可被检出,ACA 亦可见于系统性硬化病、干燥综合征等疾病,因此对于 PBC 诊断的特异性较差。尽管如此,ACA 仍具有一定的诊断提示价值,尤其对于临床怀疑 PBC 但 AMA 阴性的患者。此外,ACA 阳性的 PBC 患者与门静脉高压事件有关,因而 ACA 有助于评价 PBC 患者的预后^[5]。

碱性磷酸酶(ALP)是 PBC 临床诊断的首选生化指标,同时也是除自身抗体检测阳性外诊断 PBC 的必要条件之一^[6]。 γ -谷氨酰转移酶(GGT)与 ALP 同样可反映胆汁淤积现象,但 GGT 受饮酒史及性别影响程度较大,导致其在 PBC 的临床诊断中的应用存在争议^[3]。近年来研究表明,PBC 患者 GGT 水平升高可出现于 ALP 水平升高之前,且在仅有 GGT 升高时其肝组织已出现 PBC 相关病理表现^[7]。因此,对于 AMA 抗体效价较高但 ALP 水平正常的受试者,若出现了血清 GGT 水平异常不能直接排除 PBC 的临床诊断。约 80% 的 PBC 患者会出现免疫球蛋白 M(IgM)水平升高。尽管 IgM 尚未被纳入 PBC 的诊断标准,但其水平可在熊脱氧胆酸治疗后得到改善^[8]。

因此,对于血清 ALP 水平处于正常范围的 PBC 患者,监测 IgM 水平具有评估治疗反应的意义。胆红素水平可在 PBC 患者血清中升高,这一指标可反映 PBC 患者胆汁淤积的严重程度^[6]。然而,由于胆红素水平升高并不具备诊断特异性,因此不能单独用于 PBC 的诊断。在 PBC 患者中,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和免疫球蛋白 G(IgG)水平升高并不常见。若出现 ALT 或 IgG 水平升高,需警惕 PBC-AIH 重叠综合征的可能性^[6]。

1.2 AIH 实验室检查指标是 AIH 临床诊断的依据之一,需排除其他原因导致的肝损伤后结合 AIH 相关自身抗体、氨基转移酶、IgG 及肝组织学检查才可诊断 AIH^[9]。现已应用于 AIH 临床诊断的自身抗体有抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗肝肾微粒体抗体-1 型(抗 LKM-1)抗体、抗肝细胞溶质抗原-1 型(抗 LC-1)抗体、抗可溶性肝抗原/肝胰抗原(抗 SLA/LP)抗体。ANA 与 ASMA 是诊断 1 型 AIH 的自身抗体,这两种自身抗体在 AIH 中的阳性率均在 60% 以上,联合检测 ANA 与 ASMA 有助于提高 AIH 的诊断准确性。ANA 对于 AIH 诊断的特异性较差,但 ANA 阳性的 AIH 患者与 ANA 阴性患者相比其预后更佳,即生存期更长^[10]。此外,ASMA 效价与 1 型 AIH 疾病活动度具有显著相关性。抗 LKM-1 抗体与抗 LC-1 抗体是诊断 2 型 AIH 的自身抗体,这两种自身抗体诊断特异性较高,常见于儿童 AIH 患者,并且其与 2 型 AIH 患者的疾病活动性相关^[11]。抗 SLA/LP 抗体对于 AIH 诊断高度特异,特异度可达 98.9%,但该抗体在我国 AIH 患者中仅有 2.5% 的阳性率^[12],抗 SLA/LP 抗体阳性常提示 AIH 患者预后较差。PBC 患者也可偶见抗 SLA/LP 抗体,该抗体阳性可能提示 PBC 患者合并 AIH^[13]。

氨基转移酶水平升高对于 AIH 的诊断不具有特异性,但经排查后无法明确肝损伤的原因,可考虑进一步开展 AIH 相关自身抗体检测。IgG 与 γ -球蛋白水平升高可用于 AIH 的临床诊断,其中血清 IgG 水平可在约 90% 的 AIH 患者中升高,但在急性重症 AIH 患者中血清 IgG 水平可能并不升高^[13]。排除病毒性肝炎是诊断 AIH 重要的步骤之一,各种肝炎病毒相关检测有助于 AIH 的排查。实验室检查不能替代肝组织活检作为 AIH 诊断的直接证据,但结合患者病史、自身抗体检测及免疫球蛋白等实验室检查有助于决定是否进行肝组织活检,以避免患者进行不必要的有创检查^[13]。

1.3 PSC PSC 诊断主要依据影像学检查,实验室检查对 PSC 具有辅助诊断价值。PSC 患者血清中可检测出多种自身抗体,包括 ANA、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、ASMA、抗心磷脂抗体、类风湿因子、AMA、抗 LKM-1 抗体、抗 SLA/LP 抗体等^[14],但這些自身抗体在 PSC 患者中效价较低,对于 PSC 不具

备诊断特异性。据报道,高达 94% 的 PSC 患者其血清中可检测出核周型抗中性粒细胞胞质抗体(p-ANCA)^[15],p-ANCA 阳性 PSC 患者发生肝硬化及需要肝移植手术的比例较高,但 p-ANCA 与 PSC 疾病活动性、肝酶水平升高或肝组织活检纤维化分期并无关联^[14]。此外,PSC 患者 p-ANCA 阳性还可能提示合并炎症性肠病^[16]。抗心磷脂抗体阳性提示 PSC 患者疾病活动性强及血清 ALP 水平更高,且抗体效价与肝脏纤维化分期具有相关性^[17]。总之,临床 PSC 诊断主要依据影像学逆行胆管造影检查,PSC 相关自身抗体的诊断特异性较差。

ALP 水平升高是 PSC 主要的生化特征,可用于 PSC 诊断但不具有特异性。对于儿童和青少年,由于 ALP 水平可能因骨骼生长升高,可通过 GGT 水平辅助 PSC 诊断。氨基转移酶与 IgG 水平升高在 PSC 中不常见,据报道 PSC 患者血清氨基转移酶水平高于 5 倍参考范围上限或血清 IgG 水平高于 2 倍参考范围上限提示可能合并 AIH,需进一步进行肝组织活检明确 PSC-AIH 重叠综合征^[18]。此外,PSC 患者血清可出现铜蓝蛋白水平降低,需要与 Wilson 病进行鉴别诊断。IgG4 在 9%~27% 的 PSC 患者血清中水平升高,提示与 PSC 患者预后不良有关^[19]。

1.4 IgG4-SC IgG4-SC 现被认为是 IgG4 相关疾病的胆管受累表型,该病可独立存在,亦可合并 IgG4 相关疾病的其他表现。尚未发现对 IgG4-SC 诊断特异的自身抗体。同时,有研究报道,IgG4-SC 患者血清中发现的自身抗体种类较少^[20]。据报道,日本 IgG4-SC 患者 ANA 抗体的阳性率约为 39%。血清 IgG4 水平是用于诊断 IgG4-SC 的主要实验室检查指标。据报道,大约有 90% 的 IgG4-SC 患者其血清 IgG4 水平高于参考范围上限^[21]。然而,血清 IgG4 水平对 IgG4-SC 的诊断并不具有特异性,IgG4 水平还可在 PSC、胆管癌、胰腺癌等疾病中升高,但其在 IgG4-SC 中的水平高于 4 倍参考范围上限时,对于鉴别诊断 PSC 和胆管癌具有一定价值^[22]。胆汁淤积相关生化指标如 ALP、GGT 及胆红素水平在 IgG4-SC 中升高,但其升高范围与 IgG4-SC 诊断之间的关联尚不明确。此外,氨基转移酶、糖类抗原 199、嗜酸性粒细胞、IgE 及 γ -球蛋白水平也可在 IgG-SC 中非特异性升高,这无疑为 IgG4-SC 的诊断增添了难度。

2 AIHD 诊断相关新型标志物

2.1 PBC 自身抗体类指标:抗 KLHL12 样蛋白 12 抗体(抗 KLHL12 抗体)与抗己糖激酶 1 抗体(抗 HK1 抗体)是通过蛋白芯片技术发现的 PBC 新型自身抗体^[8]。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测这两种抗体诊断 PBC 患者的灵敏度均在 40% 及以上,其诊断 PBC 的灵敏度优于抗 SP100 抗体与抗 GP210 抗体。此外,ELISA 检测这两种抗体对 AMA 阴性 PBC 患者的诊断灵敏度均大于 20%,特异度也大于 90%^[23]。

因此,抗 KLHL12 抗体与抗 HK1 抗体对于 AMA 阴性 PBC 患者的诊断具有较好的应用前景。另有研究发现,抗核孔蛋白 62 抗体(抗 P62 抗体)可用于 PBC 诊断^[24],其靶抗原 P62 与 GP210 同属于核孔复合体的蛋白组分。抗 P62 抗体诊断 PBC 的灵敏度与特异度分别为 23.7% 与 99.0%^[24],其在 AMA、抗 SP100 抗体及抗 GP210 抗体阴性 PBC 患者血清中也可被检出^[24],有望作为 AMA 阴性 PBC 患者诊断的新型自身抗体^[25]。

非自身抗体类指标:YANG 等^[26]发现,血浆溶血磷脂酶自黏蛋白(ATX)是 PBC 潜在的诊断标志物,ATX 参与肝细胞的自噬与迁移过程。血浆 ATX 诊断 PBC 的灵敏度与特异度分别为 23.7% 与 99.0%,曲线下面积(AUC)可达 0.73^[26]。此外,AMA 阴性 PBC 患者血浆中也可检出 ATX,其阳性率约为 50% 且高于抗 GP210 抗体与抗 SP100 抗体^[26],ATX 可作为 AMA 阴性 PBC 患者诊断的潜在标志物。

2.2 AIH 自身抗体类指标:PREUB 等^[27]利用大肠杆菌与中国仓鼠卵巢细胞表达重组 β -微管蛋白 5 亚型(TBB5)并通过 HL-60 细胞与张氏肝细胞纯化来构建基于 ELISA 的抗 TBB5 抗体的检测方法,发现 IgG 型抗 TBB5 抗体在未治疗 AIH 患者中的阳性率可达 68%,明显高于在 PBC、PSC 患者及健康对照者中的阳性率(依次为 14%、28%、3%),表明该自身抗体对于 AIH 诊断具有良好的特异性,可能是用于 AIH 诊断的新型自身抗体。此外,抗 TBB5 抗体阳性 AIH 患者经免疫抑制治疗后其氨基转移酶水平未能明显降低,表明抗 TBB5 抗体可能与 AIH 患者免疫抑制治疗疗效有关^[27]。

非自身抗体类指标:反应性 IgG(pIgG)是一种通过蛋白芯片技术筛选,并在欧洲人群多中心验证的新型标志物,有望用于 AIH 的诊断。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,pIgG 诊断 AIH 的灵敏度、特异度及准确率分别为 81.9%、78.1%、87.0%,pIgG 诊断 AIH 的 AUC 为 0.847,其诊断 AIH 的灵敏度与准确率明显高于抗 LKM-1 抗体与抗 SLA/LP 抗体,诊断 AIH 的特异度比 ANA、ASMA 分别高 25%、14%。此外,pIgG 在自身抗体阴性 AIH 患者中的阳性率可达 88%,表明 pIgG 对于自身抗体阴性 AIH 具有潜在的诊断价值^[28]。生长分化因子 15(GDF15)是一种与细胞增殖及肝组织纤维化程度相关的细胞因子,有研究发现血清 GDF15 在 AIH 患者中的水平明显高于乙型肝炎、PBC 患者及健康对照者,ROC 曲线分析显示,GDF15 诊断 AIH 的灵敏度与特异度分别为 93.6%、79.3%,AUC 可达 0.931,可作为 AIH 诊断的潜在标志物^[29]。

2.3 PSC 自身抗体类指标:抗整合素 $\alpha\beta$ 抗体是近年来发现可用于 PSC 诊断的新型自身抗体^[30-31]。整合素 $\alpha\beta$ 可表达于 PSC 患者胆管上皮细胞表面,可发

挥促进肝损伤后胆管上皮细胞增殖的作用^[31]。一项关于日本人群的多中心研究显示,ELISA 检测抗整合素 $\alpha\beta$ 抗体诊断 PSC 的灵敏度与特异度分别为 82.7% 与 94.4%,其 AUC 可达 0.926,可见该抗体对于 PSC 具有良好的诊断性能^[31]。

非自身抗体类指标:KAN 等^[32]利用质谱技术对 PSC 患者的胆汁标本进行蛋白质组学分析并通过 ELISA 进行验证,发现膜联蛋白 A1(ANXA1)对 PSC 具有诊断价值。ROC 曲线分析显示,ANXA1 诊断 PSC 的灵敏度与特异度均为 87.5%,AUC 为 0.914,对于 PSC 具有良好的诊断性能^[32]。另有研究利用质谱技术针对 PSC 患者的唾液标本进行蛋白质组学分析,发现蛋白质二硫键异构酶 A3 与过氧化物还原蛋白-5 可显著区分 PSC 患者与健康对照者,其 AUC 分别为 0.900、0.865^[33]。然而,该结果尚未进行验证,其诊断价值有待进一步研究。

2.4 IgG4-SC 自身抗体类指标:研究发现抗层粘连蛋白 511-E 抗体 8 可为 IgG4-SC 的诊断提供线索^[34]。此外,在 IgG4 相关疾病患者中发现抗阻抑素抗体、抗膜联蛋白 A11 抗体及抗半乳凝素 3 抗体,其阳性率分别为 10%、12% 及 28%,但这 3 种自身抗体在 IgG4 相关疾病患者中的水平与健康对照者相比,差异无统计学意义($P>0.05$)^[35]。此外,这些自身抗体并未发现与 IgG4 相关疾病受累器官类型之间具有关联^[35]。

非自身抗体类指标:RADFORD-SMITH 等^[36]基于核磁共振波谱技术对 IgG4-SC、PSC 患者及健康对照者的血清标本进行代谢组学分析,发现 IgG4-SC 患者血清乳酸、葡萄糖、谷氨酰胺水平明显高于 PSC 患者与健康对照者,血清代谢组学特征数据可显著区分 IgG4-SC 与 PSC 患者。

3 实验室检查在 AILD 临床诊断中的应用挑战

3.1 AILD 相关实验室检查的特异性有限 自身抗体检测是诊断 AILD 的重要线索之一,但不是诊断 AILD 的必要条件。目前,现已应用于临床的绝大多数自身抗体对于 AILD 的临床诊断缺乏特异性,这些自身抗体可在多种 AILD 及其他自身免疫性疾病中表达。除 AMA 在 PBC 中的阳性率与诊断灵敏度在 90% 以上,其他自身抗体在不同 AILD 中的阳性率相对较低。因此,在临床医生高度怀疑 AILD 时应进行自身抗体检测,而且应用自身抗体检查并解读结果时仍需要结合受试者的临床表现、影像学检查、其他实验室检查及组织学检查进行综合评判。肝脏生化、免疫球蛋白等实验室检查指标对于 AILD 诊断同样缺乏诊断特异性,需排查引起这些指标异常的常见原因后再考虑 AILD 的诊断。

3.2 AILD 相关实验室检查需要新型标志物的临床转化 随着各类组学技术的发展,AILD 新型标志物不断涌现。然而,这些新型标志物从实验室研究到临床转化应用仍面临较大挑战,主要挑战包括缺乏多中

心验证、检测技术不适用于临床推广等。多中心验证是新型标志物临床转化的关键环节。目前,许多 AILD 新型标志物的研究多为单中心、小样本研究,缺乏大规模、多中心的临床验证,这导致其不同地区、不同人群中的适用性尚未明确,难以直接应用于临床。尽管组学技术为新型标志物的发现提供了强大的工具,但许多技术仍处于实验室阶段,难以满足临床应用的需求。例如,一些基于代谢组学、高通量芯片的检测技术对于 AILD 诊断虽然具有较高的灵敏度和特异度,但操作复杂、成本高昂,且缺乏标准化流程,导致这些技术在临床推广中面临诸多限制,包括标本处理的标准化、检测设备的可及性及检测结果的可重复性。因此,从新型标志物发现到临床应用还存在较大差距。

3.3 我国 AILD 相关自身抗体尚未完全实现定量检测 AILD 相关自身抗体检测除 ANA 外,由早期间接免疫荧光(IFA)逐渐转变为 ELISA、多重微球流式荧光(MBFFI)、化学发光免疫分析(CLIA)等定量检测方法。虽然国内部分实验室已采用定量检测方法(如 ELISA、CLIA),但仍有部分实验室使用基于免疫印迹(IB)开发的定性检测方法,包括线性 IB、条带 IB、斑点印迹法等。基于 IB 的检测方法仅能定性检测自身抗体,且存在方法学局限性,例如该方法特异性相对较低,容易出现假阳性和假阴性结果^[37]。此外,IB 在国际上的使用频率较低,尤其是在需要高特异性和定量检测的场景中。因此,目前不再提倡单独使用 IB 进行自身抗体检测,国内相关厂家及实验室应将现使用的定性检测方法方法与定量检测方法做性能比对验证,向定量方法转变。AILD 相关自身抗体检测的结果准确性可受到人、机、料、法、环、测 6 大环节的影响,仍需要建立标准化的检测程序。临床检测 AILD 相关自身抗体仍缺乏商品化的室内定量质控品导致检测结果的准确性难以保障,各实验室应自建室内质控方法,定期参与室间质评从而及时发现并解决检测中出现的问题。此外,许多自身抗体的效价可以反映 AILD 的疾病活动状态。基于 ELISA、MBFFI、CLIA 等方法可以定量检测自身抗体,一些 AILD 相关自身抗体方法学比对的研究显示,定量检测方法方法与基于 IFA 和 IB 等定性方法相比具有较好的一致性^[38-40]。因此,有必要推广 AILD 相关自身抗体定量检测方法的应用,从而有助于临床医生通过监测自身抗体水平针对 AILD 患者制订个性化治疗方案。

3.4 AILD 相关自身抗体检测标准化尚未实现 IFA 检测自身抗体存在结果判读主观性较强的问题,而基于固相抗原技术开发的 ELISA、CLIA 等方法虽然能实现定量及自动化检测,但在靶抗原种类、检测原理及结果判读标准等方面仍存在显著差异。例如,在 AMA 的检测中,不同靶抗原的使用可影响其检出率;又如,以丙酮酸脱氢酶复合体 E2 亚基

(PDC-E2)、侧链二氧酸脱氢酶复合物 E2 亚基及 2-酮戊二酸脱氢酶复合物 E2 亚基的免疫显性表位构成的重组 MIT3 蛋白为靶抗原的 ELSA 试剂盒检测 AMA-M2 的阳性检出率明显高于传统的仅包被 PDC-E2 蛋白的 ELISA 试剂盒^[41]。此外, AILD 相关自身抗体缺乏权威的标准品和参考物质, 这进一步导致不同实验室之间的检测结果难以互认, 未能实现标准化检测。实现自身抗体检测的标准化是当前临床检验领域的重要目标之一, 这一过程需要从多个方面入手, 包括比对不同检测试剂的诊断效能、推广自动化检测平台及国际标准品或参考物质的建立, 从而为临床诊疗提供更可靠的依据。

4 小结与展望

自身抗体与肝脏生化等实验室检查在 AIH 和 PBC 中的诊断中发挥重要作用, 然而在 PSC 和 IgG4-SC 中尚未发现特异的实验室检查指标。同时, 部分 AILD 患者仍需通过具有创伤性的组织学检查进行明确诊断。未来的研究方向应聚焦于通过先进的生物学技术进一步挖掘具有诊断和治疗价值的新型实验室检查指标。对于已发现的具有诊断潜力的新型标志物, 需加速其临床转化进程, 以实现对各类 AILD 的早期精准诊断。同时, 推动 AILD 相关自身抗体检测流程的标准化和规范化, 确保检测结果的准确性和可重复性, 是当前临床检验领域的重要任务。此外, 进一步提升自身抗体检测方法的灵敏度和特异度, 减少因检测方法局限性导致的漏诊, 也是未来检验医学需要突破的关键目标。总之, 随着检测技术的不断进步和新型标志物的不断涌现, AILD 的诊断和治疗有望迎来新的突破, 为患者提供更精准、更高效的医疗服务。

参考文献

[1] YOU H, MA X, EFE C, et al. APASL clinical practice guideline: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(1): 1-23.

[2] 中华医学会肝病学分会. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(3): 264-275.

[3] ZENG X, LV T, LI S, et al. Patients with AMA/anti-sp100/anti-gp210 positivity and cholestasis can manifest conditions beyond primary biliary cholangitis[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2025, 13(3): 200-206.

[4] LI H, LIU S, WANG X, et al. Prediction of primary biliary cholangitis among health check-up population with anti-mitochondrial M2 antibody positive [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2025, 31(2): 474-488.

[5] SHI H, WANG Q, LIU H, et al. Gastroesophageal varices in primary biliary cholangitis with anti-centromere antibody positivity: early onset? [J]. *Open Life Sci*, 2024, 19(1): 20220979.

[6] TANAKA A, MA X, TAKAHASHI A, et al. Primary

biliary cholangitis [J]. *Lancet*, 2024, 404(10457): 1053-1066.

[7] ZHU Y J, LI J, LIU Y G, et al. Role of biochemical markers and autoantibodies in diagnosis of early-stage primary biliary cholangitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(34): 5075-5081.

[8] SHAH S K, BOWLUS C L. Autoimmune markers in primary biliary cholangitis [J]. *Clin Liver Dis*, 2024, 28(1): 93-101.

[9] MURATORI L, LOHSE A W, LENZI M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [J]. *BMJ*, 2023, 380: e70201.

[10] LIU H, WANG Y, WANG P, et al. Clinical significance of serum antinuclear antibodies in patients with autoimmune hepatitis and comorbidity [J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(7): 3453-3463.

[11] FLIKSHTEYN B, AMER K, TAFESH Z, et al. Diagnosis of autoimmune hepatitis [J]. *Clin Liver Dis*, 2024, 28(1): 37-50.

[12] 中华医学会肝病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(5): 482-492.

[13] GALASKI J, WEILER-NORMANN C, SCHAKAT M, et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: evaluation of the methodology for immunoserological testing [J]. *J Hepatol*, 2021, 74(2): 312-320.

[14] SOHAL A, KAYANI S, KOWDLEY K V. Primary sclerosing cholangitis: epidemiology, diagnosis, and presentation [J]. *Clin Liver Dis*, 2024, 28(1): 129-141.

[15] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3): 761-806.

[16] GUGLIELMI V, GIORGIO P, GUERRA V, et al. Prognostic value of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in subjects with primary sclerosing cholangitis [J]. *Minerva Med*, 2022, 113(3): 513-517.

[17] TOW C Y, CHUNG E, KAUL B, et al. Diagnostic tests in primary sclerosing cholangitis: serology, elastography, imaging, and histology [J]. *Clin Liver Dis*, 2024, 28(1): 157-169.

[18] MANNS M P, BERGQUIST A, KARLSEN T H, et al. Primary sclerosing cholangitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2025, 11(1): 17.

[19] 中华医学会肝病学分会. 原发性硬化性胆管炎诊断及治疗指南(2021)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(2): 169-189.

[20] TANAKA A. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis [J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(7): 357-362.

[21] OHARA H, NAKAZAWA T, KAWA S, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(7): 1247-1251.

[22] KHOURY N C, BIRK J W. A review of IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2024, 58(10): 963-969.

[23] VILLALTA D, SEAMAN A, TIONGSON M, et al. Eval-

- uation of a novel extended automated particle-based multi-analyte assay for the detection of autoantibodies in the diagnosis of primary biliary cholangitis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(9):1499-1507.
- [24] BAUER A, HABIOR A. Detection of autoantibodies against nucleoporin p62 in sera of patients with primary biliary cholangitis[J]. *Ann Lab Med*, 2019, 39(3):291-298.
- [25] FARZAM K, GIBB C. Novel antibodies for anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis[J]. *Biomark Med*, 2023, 17(9):455-457.
- [26] YANG Y, LIU B, ZANG B, et al. Autotaxin; a potential biomarker for primary biliary cholangitis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(1):e23438.
- [27] PREUB B, FRANK A, TERJUNG B, et al. Autoantibodies to beta tubulin in autoimmune liver diseases: relation to pANCA and clinical relevance[J]. *Clin Exp Immunol*, 2024, 216(2):146-158.
- [28] TAUBERT R, ENGEL B, DIESTELHORST J, et al. Quantification of polyreactive immunoglobulin G facilitates the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2022, 75(1):13-27.
- [29] ARINAGA-HINO T, IDE T, AKIBA J, et al. Growth differentiation factor 15 as a novel diagnostic and therapeutic marker for autoimmune hepatitis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):8759.
- [30] YOSHIDA H, SHIOKAWA M, KUWADA T, et al. Anti-integrin $\alpha\beta 6$ autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(8):778-789.
- [31] YASUDA M, SHIOKAWA M, KUWADA T, et al. Anti-integrin $\alpha\beta 6$ autoantibody in primary sclerosing cholangitis: a Japanese nationwide study[J]. *J Gastroenterol*, 2025, 60(1):118-126.
- [32] KAN M, CHIBA T, KONNO R, et al. Bile proteome analysis by high-precision mass spectrometry to examine novel biomarkers of primary sclerosing cholangitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2023, 30(7):914-923.
- [33] CECCHERINI E, MICHELUCCI E, SIGNORE G, et al. The clinical utility of the saliva proteome in rare diseases: a pilot study for biomarker discovery in primary sclerosing cholangitis[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(2):544.
- [34] KATO Y, AZUMA K, SOMEDA H, et al. Case of IgG4-associated sclerosing cholangitis with normal serum IgG4 concentration, diagnosed by anti-laminin 511-E8 antibody: a novel autoantibody in patients with autoimmune pancreatitis[J]. *Gut*, 2020, 69(3):607-609.
- [35] LIU H, PERUGINO C A, GHEBREMICHAEL M, et al. Disease severity linked to increase in autoantibody diversity in IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(4):687-693.
- [36] RADFORD-SMITH D E, SELVARAJ E A, PETERS R, et al. A novel serum metabolomic panel distinguishes IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis[J]. *Liver Int*, 2022, 42(6):1344-1354.
- [37] KRUMMENACHER M, LEE F J, WIENHOLT L, et al. Lack of standardisation in interpretation and reporting of autoantibody assays: a survey analysis of Australasian laboratories with focus on line immunoassays[J]. *Pathology*, 2021, 53(7):883-888.
- [38] WANG Z, LI Y, REN L, et al. Clinical performance of AMA-M2, anti-gp210 and anti-sp100 antibody levels in primary biliary cholangitis: when detected by multiplex bead-based flow fluorescent immunoassay[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(1):e1161.
- [39] XIANG H Y, XIANG X Y, TEN T B, et al. Clinical value of chemiluminescence method for detection of antinuclear antibody profiles[J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(28):6688-6697.
- [40] CAMPOS-MURGUIA A, HENJES N, LOGES S, et al. Evaluation of immunoserological detection of anti-liver kidney microsomal, anti-soluble liver antigen and anti-mitochondrial antibodies[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):10038.
- [41] RIGOPOULOU E I, BOGDANOS D P. Role of autoantibodies in the clinical management of primary biliary cholangitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(12):1795-1810.

(收稿日期:2025-04-29 修回日期:2025-06-27)

(本文编辑:张梨虹 张耀元)

(上接第 1800 页)

- [78] FRANZESE R C, MCFADYEN L, WATSON K J, et al. Population pharmacokinetic modeling and probability of pharmacodynamic target attainment for ceftazidime-avibactam in pediatric patients aged 3 months and older[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(3):635-645.
- [79] 郭燕, 胡付品, 朱德妹, 等. 2023 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2024, 24(6):627-637.
- [80] WU Y L, HU X Q, WU D Q, et al. Prevalence and risk factors for colonisation and infection with carbapenem-resistant Enterobacterales in intensive care units: a prospective multicentre study[J]. *Intensive Crit Care Nurs*, 2023, 79:103491.
- [81] YUAN W, XU J, GUO L, et al. Clinical risk factors and microbiological and intestinal characteristics of carbapenemase-producing enterobacteriaceae colonization and subsequent infection[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(6):e0190621.
- [82] ASSONI L, GIRARDELLO R, CONVERSO T R, et al. Current stage in the development of Klebsiella pneumoniae vaccines[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4):2157-2175.

(收稿日期:2025-04-30 修回日期:2025-06-12)

(本文编辑:张梨虹 张耀元)