

自身免疫性肝病抗体谱检测在自身免疫性肝病诊断中的价值探讨

李伟中(河北省保定市解放军第 252 医院检验科 071000)

【摘要】 目的 探讨自身免疫性肝病(AILD)抗体谱检测在 AILD 诊断中的临床应用价值。**方法** 采用线性免疫分析法检测不明病因肝功能异常、各种病毒性肝炎以及健康体检者(健康对照组)的血清标本,进行抗线粒体亚型-丙酮酸脱氢酶复合物(AMA/M2)、抗肝肾微粒体 I 型抗体(LKM-1)、抗肝细胞胞浆 I 型抗体(LC-1)、抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(SLA/LP)、糖蛋白 210 抗体(gp210)以及多核点抗原抗体(sp100)等 6 项指标的检验结果资料进行回顾分析。**结果** 各组患者标本中的自身抗体总阳性检出率分别为自身免疫性肝炎(AIH)80.5%、原发性胆汁性肝硬化(PBC)92.3%、乙型肝炎病毒(HBV)17.2%、丙型肝炎病毒(HCV)16.7%、甲型肝炎病毒(HAV)22.2%、戊型肝炎病毒(HEV)14.3%,对照组仅为 2.6%;AILD 组的阳性检出率与其他各组间比较($P<0.05$);AIH 各亚型中 AIH-I 的 AMA/M2 的阳性检出率与 AIH-II 和 AIH-III 比较($P<0.05$),AIH-II 的 LKM-1 的阳性检出率与 AIH-I 和 AIH-III 比较($P<0.05$),AIH-III 的 SLA/LP 的阳性检出率与 AIH-I 和 AIH-II 比较($P<0.05$)。**结论** AILD 抗体谱检测有助于 AILD 的早期诊断,可为该病的分型以及治疗提供有价值的实验室依据。

【关键词】 自身免疫性肝病; 自身免疫性肝病抗体谱; 线性免疫分析法

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.21.021 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)21-2998-03

Exploration on value of autoimmune liver disease antibody spectrum detection in diagnosing autoimmune liver disease

LI Wei-zhong (Department Laboratory, 252 Hospital of PLA, Baoding, Hebei 071000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical application value of the autoimmune liver disease antibody spectrum detection in diagnosing autoimmune liver diseases(AILD). **Methods** The linear immunoassay was adopted to detect the serum specimens in the patients with unknown etiology of liver function abnormalities, various viral hepatitis and healthy subjects with physical examination(control group). The detection results of 6 indexes of anti-mitochondrial subtype-pyruvate dehydrogenase complex(AMA/M2), liver kidney microsomal antibody type 1(LKM-1 type), anti-liver cell cytoplasmic antibody -1(LC-1), type I anti soluble liver antigen / liver pancreas antibody(SLA/LP), glycoprotein 210 antibody(gp210) and multi nucleus antigen antibody(Sp100) were retrospectively analyzed. **Results** The total positive detection rate of autoantibodies in various groups were 80.5% in autoimmune hepatitis(AIH), 92.3% in primary biliary cirrhosis(PBC), 17.2% in hepatitis B virus(HBV), 16.7% in hepatitis C virus(HCV), 22.2% in hepatitis A virus(HAV) and 14.3% in hepatitis E virus(HEV), while which in the control group was only 2.6%; the positive detection rate in the autoimmune diseases group had statistical difference compared with other groups($P<0.05$); in the various AIH subtypes, the positive detection rate of AMA/M2 had statistical difference between AIH-I with AIH-II and AIH-III ($P<0.05$), the positive detection rate of LKM-1 had statistical difference between AIH-II with AIH-I and AIH-III ($P<0.05$), the positive testing rate of SLA/LP had statistical difference between AIH-III with AIH-I and AIH-II ($P<0.05$). **Conclusion** The AILD antibody spectrum detection conduces to early diagnosis of AILD and can provide the valuable laboratory basis for typing this disease and treatment.

【Key words】 autoimmune liver disease; autoimmune liver disease antibody spectrum; linear immunoassay

自身免疫性肝病(AILD)是一类以自身免疫系统攻击肝脏引发相对特异性免疫病理损伤器官的自身免疫性疾病,主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)以及这 3 种疾病中任何两者之间的重叠综合征^[1]。其致病机制尚不明确,早期临床症状与病毒性肝炎症状相同,且无病毒性肝炎的免疫学检查支持也无脂肪肝病变,给 AILD 早期诊断带一定困难。由于 AILD 早期诊断和及时治疗是阻碍进一步发展和改善预后的关键,故准确及时地检测出 AILD 患者体内的特异性自身抗体无疑对其早期诊断以及进一步治疗具有十分重要的意义^[2]。因此,作者通过对不明病因肝功能异常、各种病毒性肝炎以及健康体检者的血清标本中的抗线粒体亚型-丙酮酸脱氢酶复合物(AMA/M2)、抗肝肾

微粒体 I 型抗体(LKM-1)、抗肝细胞胞浆 I 型抗体(LC-1)、抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(SLA/LP)、糖蛋白 210 抗体(gp210)以及多核点抗原抗体(sp100)等 6 项指标的检测,旨在探讨 AILD 抗体谱检测在 AILD 中的诊断价值,为临床早期诊断、分型以及治疗提供有价值的依据。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 12 月至 2013 年 12 月来本院就诊的门诊及住院肝功能异常患者 112 例,男 29 例,女 83 例,年龄 19~79 岁,平均 50.3 岁。其中不明病因肝功能异常患者 49 例,包括 AIH 36 例(I 亚型 24 例,II 亚型 7 例,III 亚型 5 例, PBC 13 例),各项如甲、乙、丙等型病毒感染指标均阴性,但各项肝功能如天门冬氨酸基转移酶(AST)、丙氨酸转氨酶

(ALT)、清蛋白(ALB)等指标持续异常,并排除 PSC、重叠综合征、肿瘤、寄生虫、病毒性、遗传性、代谢性、胆汁淤积性及药物损伤性等所致的肝病患者;病毒性肝炎患者 63 例,包括乙型肝炎病毒(HBV)29 例,丙型肝炎病毒(HCV)18 例,甲型肝炎病毒(HAV)9 例、戊型肝炎病毒(HEV)7 例。以上患者的病情诊断及分型均符合《自身免疫性肝病诊断和治疗指南》和《病毒性肝炎防治方案(试行)》标准^[3-4]。另选同期来本院健康体检中心例行体检的 38 例健康者作为对照组,其中男 14 例、女 24 例,年龄 20~82 岁,平均 53 岁。经过各项指标的检查,肝功能检测正常,且无心、肝、肾以及其他器官疾病。各组间的年龄、性别等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有入选者第 2 天晨起空腹采集静脉血 3 mL,注入不含抗凝剂的真空采血管。置室温 30 min 后,经 1 200 g 离心 10 min,收集血清置于一 80 ℃ 冰箱保存待检。已排除严重脂血、黄疸、溶血及污染的标本,避免反复冻融。

1.2.2 试剂及操作 AILD 抗体谱免疫球蛋白 G(IgG)检测试剂盒由四川省新成生物科技有限责任公司提供,操作方法和相关要求均严格按试剂盒说明书进行。

1.3 结果判断 根据试剂盒说明书设定的标准判定,在试验

有效性(当功能质控带清晰显色及其下方的 cut-off 质控带微弱显色时,表明实验结果有效)的条件下,将膜条与判读卡黑线对齐以方便识别条带,比较显色条带与 cut-off 质控条带的颜色深浅以判断结果。阳性为颜色比 cut-off 条带相同或深;阴性为颜色比 cut-off 条带浅。标本所检测指标中的 1 项或 1 项以上为阳性,即可判定该患者阳性。

1.4 统计学处理 用 Excel 建立数据库,采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝病患者与健康体检者的血清中 AILD 抗体谱 IgG 检测结果 各组标本中的自身抗体总阳性检出率分别为 AIH 86.1%、PBC 92.3%、HBV 17.2%、HCV 16.7%、HAV 22.2%、HEV 14.3%,对照组仅为 2.6%,AILD 组与其他各组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。36 例 AIH 患者检测出 29 例阳性标本(80.5%),其中 2 例患者出现 AMA/M2 抗体与抗 LC-1 抗体合并阳性,1 例出现抗 LC-1 抗体与 sp100 抗体合并阳性;13 例 PBC 患者检测出 12 例阳性标本(92.3%)。其中 7 例患者出现 AMA/M2 抗体与 gp210 抗体合并阳性,3 例 AMA/M2 抗体和 sp100 抗体合并阳性。

表 1 肝病患者与健康体检者血清中自身抗体的阳性检出率结果比较[n(%)]

组别	n	AMA/M2	LKM-1	LC-1	SLA/LP	gp210	sp100	合计
AIH	36	2(5.6)	7(19.4)	19(52.8)	2(5.6)	0(0.0)	1(2.8)	29(80.5) ^a
PBC	13	11(84.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(53.8)	4(30.8)	12(92.3) ^a
HBV	29	0(0.0)	2(6.9)	3(10.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(17.2)
HCV	18	0(0.0)	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	3(16.7)
HAV	9	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(11.1)	2(22.2)
HEV	7	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)
对照组	38	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	1(2.6)

注:与其他各组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 AIH 各亚型患者的血清中自身抗体阳性检出率比较 36 例 AIH 各亚型自身抗体检测结果为 AIH-I 18 例,AIH-II 7 例,AIH-III 3 例,AIH-I 的 AMA/M2 的阳性检出率与 AIH-II 和 AIH-III 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);AIH-II 的 LKM-1 的阳性检出率与 AIH-I 和 AIH-III 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);AIH-III 的 SLA/LP 的阳性检出率与 AIH-I 和 AIH-II 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 AIH 各亚型患者的血清中自身抗体的阳性检出率比较[n(%)]

亚型	n	AMA/M2	LKM-1	LC-1	SLA/LP	gp210	sp100
AIH-I	24	2(8.3) ^b	0(0.0)	16(66.7) ^b	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
AIH-II	7	0(0.0)	7(100.0) ^c	3(42.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
AIH-III	5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(40.0) ^d	0(0.0)	1(20.0)

注:与 AIH-II 和 AIH-III 比较,^b $P<0.05$;与 AIH-I 和 AIH-III 比较,^c $P<0.05$;与 AIH-I 和 AIH-II 比较,^d $P<0.05$ 。

3 讨论

近年来我国 AILD 发病率逐年升高,好发于中年女性,且

多于男性^[5]。该病的发病机理不明确,但与自身免疫功能异常有着密切相关。在临床表现多样,如肝酶谱持续性升高、球蛋白升高、肝功能持续异常、多种自身抗体阳性等^[6],其临床症状类似于其他慢性肝病,慢性肝病在早期诊断和治疗方面不及时,病情可进一步发展,致严重后果(肝硬化)发生。目前实验室检查尚无单一的临床或试验指标(肝脏酶学、血清蛋白以及病毒学指标)可给出明确的指导性依据^[7],无法满足对 AILD 的临床诊断、分型的鉴别诊断要求,须通过对患者的自身抗体检查或进一步检测。本研究结果显示,各组标本中的自身抗体总阳性检出率分别为 AIH 86.1%、PBC 92.3%、HBV 17.2%、HCV 16.7%、HAV 22.2%、HEV 14.3%,对照组仅为 2.6%。总体免疫性肝病自身抗体阳性检出率(83.7%),明显高于病毒性肝病组的阳性检出率(17.5%)以及对对照组阳性检出率(2.6%),AILD 组的阳性检出率与其他各组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明病毒感染可以诱导自身免疫抗体产生,因此对肝功能指标持续异常的患者可通过对其自身抗体的检测,获得诊断并区别 AILD 与病毒感染的实验室依据。

本研究中,36 例 AIH 患者检测出 29 例阳性标本(80.5%),其中 2 例患者出现 AMA/M2 抗体与抗 LC-1 抗体合并阳性,1 例出现抗 LC-1 抗体与 sp100 抗体合并阳性;13 例

PBC 患者检测出 12 例阳性标本(92.3%)。其中 7 例患者出现 AMA/M2 抗体与 gp210 抗体合并阳性,3 例 AMA/M2 抗体和 sp100 抗体合并阳性。表明自身抗体在 AILD 之间有重叠现象,对不明病的因肝病患者采取肝病相关自身抗体谱联合检测,有助于对 AILD 疾病的确诊,与唐劼等^[8]报道一致。

本研究所用的 AILD 抗体谱试剂盒的自身抗体组合谱的阳性预测价值较高,对 AILD 特征性的多个自身抗体可同时检测^[9]。AIH 肝病患者血清标本中自身抗体检测时发现,临床上 AIH 中 AIH-I 较常见,AIH-II 和 AIH-III 相对较少见^[10]。AIH-I 型患者检测自身抗体时阳性指标以 AMA/M2 和 LC-1 为主,AIH-II 型患者检测自身抗体阳性指标以 LKM-1 和 LC-1 为主,AIH-III 型患者检测自身抗体阳性指标以 SLA/LP 和 sp100 为主^[11]。本研究结果显示,AIH-I 的 AMA/M2 的阳性检出率与 AIH-II 和 AIH-III 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);AIH-II 的 LKM-1 的阳性检出率与 AIH-I 和 AIH-III 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);AIH-III 的 SLA/LP 的阳性检出率与 AIH-I 和 AIH-II 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明 AILD 抗体谱的联合检测,可为 AIH 的临床诊断分型、鉴别诊断提供依据。PBC 肝病患者血清标本中自身抗体检测时发现,其自身抗体的阳性指标以 AMA/M2 为主,阳性检出率达 84.6%,表明 AMA/M2 阳性对早期 PBC 有较高的诊断价值,与高会霞等^[12]报道一致。

综上所述,对肝功能指标持续异常和不明病因肝病的患者,应及时对患者进行 AILD 抗体谱进行联合检测,避免误诊。AILD 抗体谱检测有助于 AILD 的早期诊断,可为该病的分型以及治疗提供有价值的依据。由于研究条件、时间以及病例数量的限制,对 AILD 其他病例资料未涉及本课题的,有待病例资料的积累再进一步研究。

参考文献

[1] 李全焕,涂学亮,刘红丽,等.自身免疫性肝病自身抗体检测的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2012,19(2):

114-115.

[2] 加米拉·热扎克,李巍,张朝霞.自身抗体检测对自身免疫性肝病的临床意义[J].新疆医学,2011,41(6):1-4.
[3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会·肝病学会.病毒性肝炎防治方案(试行)[J].中华传染病杂志,1995(4):241-247.
[4] 中华医学会风湿病学分会.自身免疫性肝病诊断和治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2011,15(8):556-558.
[5] 黄新辉,张玉红,谭立明,等.自身免疫性肝炎患者抗中性粒细胞胞质抗体谱的检测[J].世界华人消化杂志,2013,21(24):2440-2445.
[6] Milkiewicz P,Buwaneswaran H,Coltescu C,et al. Value of autoantibody analysis in the differential diagnosis of chronic cholestatic liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2009,7(12):1355-1360.
[7] 翁厚光,曹维克,张迎梅,等.肝功能异常患者血清自身抗体检测对诊断自身免疫性肝病的意义[J].实用医学杂志,2012,28(11):1885-1887.
[8] 唐劼,卢洁,闫惠平.自身免疫性肝病相关自身抗体谱的检测和临床意义[J].世界华人消化杂志,2013,21(25):2544-2550.
[9] 张健,纪龙,徐瑞亮,等.自身免疫性肝病患者自身抗体谱的检测及临床应用[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(2):473-475.
[10] 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.
[11] 王爱莉.92 例自身免疫性肝炎患者自身抗体测定的结果分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(11):1240-1241.
[12] 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.

(收稿日期:2014-02-21 修回日期:2014-04-14)

(上接第 2997 页)

全身麻醉在小儿腹腔镜手术中的应用[J].广东医学,2010,31(13):1703-1704.
[3] 付学明,安振平,熊伟,等.喉罩通气应用于小儿全身麻醉的临床观察[J].中华全科医学,2013,11(10):1538-1539.
[4] 王世祥.纤维支气管镜引导气管插管在困难气道中的应用[J].检验医学与临床,2013,10(2):240-241.
[5] 郑孝振,洪道先,庞红利,等.喉罩及气管插管对高血压全麻患者循环和呼吸的影响[J].军医进修学院学报,2011,32(2):163-165.
[6] 刘阳,张影,魏大力.全麻气管插管术后获得性肺炎的危险因素分析与预防[J].中华医院感染学杂志,2013,55(19):4674-4675.
[7] 曾景阳,颜景佳,李顺元,等.不同插管方法对腹部手术高血压患者血流动力学的影响[J].中华医学杂志,2013,93(31):2467-2469.
[8] 王晓亮,鲍红光,赵倩,等.帝视内镜与直接喉镜对患者气管插管血流动力学影响的比较[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(4):938-940.
[9] Hashaam BG,Afshan G,Kamal R,et al. General anesthe-

sia with laryngeal mask airway;etomidate VS propofol for hemodynamic stability[J]. Open Journal of Anesthesiology,2012,2(4):161-165.
[10] Ogboli-Nwasor E,Ahmad TL. Use of laryngeal mask airway in the management of a difficult airway;a case report[J]. Open Journal of Anesthesiology,2013,3(2):97-101.
[11] 陈恭达,夏瑞,毛庆军,等.右美托咪定联合插管型喉罩在困难气道插管中的应用[J].临床麻醉学杂志,2013,29(2):129-132.
[12] 姜维,张庆,刘祥. ProSeal 喉罩与气管插管用于全麻气道管理的比较[J].安徽医学,2011,32(11):1845-1846.
[13] 李师阳,李群杰,姚伟瑜,等.经可视喉罩与喉镜气管插管对患者血流动力学的影响[J].中华医学杂志,2010,90(27):1907-1909.
[14] 苑进革,陈永学,白玉玮,等.第四代喉罩与普通气管插管对血流动力学变化影响的研究[J].河北医药,2010,32(9):1076-1078.

(收稿日期:2014-02-18 修回日期:2014-04-12)