

自身免疫性肝病患者自身抗体谱分析

冯立英¹, 顾大磊²(1. 浙江省宁波市江东区中医院检验科, 浙江 宁波 315040;
2. 浙江省宁波市北仑区人民医院, 浙江 宁波 315800)

自身免疫性肝病是一种慢性进展性肝脏疾病,是1组病因及发病机制尚不完全清楚,但与自身免疫相关的疾病,包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、以及它们中的任何两种病的重叠综合征(OS)。自身免疫性肝病主要是由于机体免疫功能失调而导致肝细胞或肝内外胆管损伤。我国是慢性肝炎的高发区,以病毒性肝炎为主,约有20.0%左右的肝病患者肝炎病毒指标阴性,但肝功能生化指标持续异常。临床上将自身免疫性肝病误诊为普通肝炎或肝硬化时有发生(尤其是肝炎病毒阳性时),随之进行抗病毒和增强免疫治疗,这与自身免疫性肝病治疗原则恰恰相反,使患者肝病长期无法治愈,严重影响患者的预后。本次研究对自身免疫性肝病患者自身抗体谱结果进行分析,以了解自身抗体在自身免疫性肝病中的价值,为临床诊断提供实验依据。

1 资料和方法

1.1 对象

收集2011年1月—2012年12月在我院门诊及住院治疗的自身免疫性肝病患者103例,其中自身免疫性肝炎45例,男4例,女41例,年龄24~76岁,平均45.3岁;原发性胆汁性肝硬化36例,男3例,女33例,年龄21~74岁,平均43.5岁;原发性硬化性胆管炎10例,男1例,女9例,年龄20~77岁。诊断参照《现代自身免疫病学》自身免疫性肝病^[1]的诊断标准。

另选取35例健康体检者为正常对照组,男6例,女29例,年龄24~73岁,平均44.1岁。所有体检人员肝、肾、心功能正常,排除自身免疫性疾病。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有受试者空腹静脉采血3 mL,注入不含抗凝剂的普通真空采血管,2 500转/min分离血清,冰冻保存待检。

1.2.2 检测方法和试剂 采用间接免疫荧光法检测平滑肌抗体(ASMA)、抗核抗体(ANA);采用免疫印迹法检测抗线粒体抗体-2型(AMA-2)、抗肝肾微粒体抗体-1型、抗可溶性肝抗原抗体(SLA)、抗肝细胞溶质抗原1型抗体(LC-1)。试剂由德国欧蒙医学实验诊断股份有限公司提供。所有操作严格按照试剂说明书进行。

1.2.3 仪器 使用脱色转移摇床和OLYMPUS BX41荧光显微镜。

2 结果

各组自身免疫性肝病患者自身抗体谱检测结果见表1,由表可见,ANA在AIH组和PBC组有较高阳性率,分别为84.4%和80.5%;ASMA在AIH组阳性率为26.7%,在PBC中阳性率为2.8%;AMA-2在PBC组中阳性率为83.3%;LKM-1在AIH组和PBC组阳性率分别为8.9%和2.8%;SLA在AIH组阳性率为8.9%;LC-1在AIH组阳性率为17.8%。

表1 各组自身免疫性肝病患者自身抗体谱阳性率(%)

组别	例数	ANA	ASMA	AMA-2	LKM-1	SLA	LC-1
AIH	45	84.4(38/45)	26.7(12/45)	0.0(0/0)	8.9(4/45)	8.9(4/45)	17.8(8/45)
PBC	36	80.5(29/36)	2.8(1/36)	83.3(30/36)	2.8(1/36)	0.0(0/0)	0.0(0/0)
PSC	10	20.0(2/10)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)
对照组	35	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)

3 讨论

自身免疫性肝病病因不清,起病隐匿,临床表现复杂而多变,明确诊断大多需要特殊的检查或肝穿刺活组织病理检查。同时各疾病之间的临床表现、生化、免疫及组织学变化相互交叉,相互重叠,使得这类疾病的诊断和鉴别诊断有一定难度,而早期诊断和早期治疗是控制疾病进展的关键。本组资料显示,自身抗体谱检测对自身免疫性肝病有一定的诊断价值,特别是对 AIH 和 PBC 患者。AIH 是一种原因不明的慢性进展性肝炎,发生于儿童和各年龄段成年人,女性多见。通常根据自身抗体的不同将 AIH 分为 3 种类型:Ⅰ型以 ANA 和(或)ASMA 阳性为主;Ⅱ型以抗 LKM-1 抗体和抗 LC-1 抗体阳性为主;Ⅲ型以抗 SLA 抗体阳性为特征^[2]。本组资料 AIH 组 ANA 阳性率为 84.4%,ASMA 为 26.7%,LKM-1 为 8.9%,SLA 为 8.9%,LC-1 为 17.8%,AMA-2 未检出,说明本组 AIH 患者 Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型都有,Ⅰ型较多。

PBC 是一种慢性进行性胆汁淤积性肝病,组织学特征为肝内胆管非化脓性炎性破坏,进一步可发展为肝硬化^[3]。PBC 的演变可分为以下几个阶段:① AMA 或 AMA-M2 阳性,肝功能正常,无症状;② AMA 或 AMA-M2 阳性,肝功能异常(特别是 ALP 或 GGT 异常),无症状;③ 出现慢性淤胆的临床表现;④ 出现失代偿肝硬化的表现^[4]。从无症状到有症状平均需 6~8 年,从出现症状到死亡平均 8~10 年^[5]。高滴度的 AMA 可在 PBC 临床、生化和组织学表现异常之前就可出现,因此 AMA 检测成为诊断 PBC 的重要检测项目^[6]。抗 AMA 抗体是一种以线粒体为靶抗原,无种属和器官特异性的自身抗体,根据抗原在线粒体内膜或外膜上的位置与对胰蛋白酶的敏感性和电泳特性,可将 AMA 分为 9 个亚型(M1~M9),其中 M2、M8、M9 对 PBC 具有诊断价值,而 M2 亚型诊断 PBC 的特异性最高^[7]。AMA-2 抗体以线粒体内膜上的 2-酮酸脱氢酶复合物为靶抗原的抗 AMA 亚型抗体,是 PBC 患者高度特异性的自身抗体,是 PBC 的重要实验室诊断指标。本组资料显示,PBC 组 AMA-2 抗体阳性率为 83.3%,在 AIH 组、PSC 组和

对照组均未检出。除 PBC 外,AMA-2 抗体还可见于其他慢性肝病,如慢性活动性肝炎、进行性全身性硬化症等。本组资料显示 PBC 组 ANA 阳性率为 80.5%,ASMA 阳性率为 2.8%,LKM-1 阳性率为 2.8%。

PSC 是慢性胆汁淤积性疾病,其特征为肝内外胆管炎症和纤维化,进而导致多灶性胆管狭窄,大多数患者最终发展为肝硬化、门静脉高压和肝功能失常。本组资料显示,PSC 组患者 ANA 阳性率为 20.0%,ASMA、AMA-2、LKM-1、SLA、LC-1 均未检出。

抗核抗体(ANA)是以真核细胞的核成分为靶抗原的自身抗体的总称,ANA 在各型自免肝中都有一定的阳性率,在 AIH 组和 PBC 组中阳性率达 80% 以上,但 ANA 特异性不高,在其他自身免疫性疾病中也有较高阳性率。ANA、ASMA、AMA-2、LKM-1、SLA、LC-1 联合检测有助于自身免疫性肝病的诊断和鉴别诊断,可减少误诊,从而得到早期诊断和有效治疗。

4 参考文献

- [1]孔海云.现代自身免疫病学[M].北京:人民卫生出版社,1996:427-437.
- [2]贾继东.自身抗体检查在自身免疫性肝病诊断中的应用[J].中华检验医学杂志,2002,26(2):120-122.
- [3]Ulrich L.Primary biliary cirrhosis - presentation and diagnosis[J].Clin liver Dis,2003,7:741-758.
- [4]姚光弼.重视原发性胆汁性肝硬化的临床研究[J].中华肝脏病杂志,2002(10):325-326.
- [5]Kim WR,Lindor KD,Locke III GR,et al.Epidemiology and natural history of early primary biliary cirrhosis in a US community[J].Gastroenterol,2000,119:1631-1636.
- [6]陈丽,龚丽敏,曹海芬.肝抗原自身抗体检测在自身免疫性肝病诊断中的意义[J].中国卫生检验杂志,2010,20(1):139-140.
- [7]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.

(收稿日期:2013-05-22)