

• 论 著 •

老年人自身免疫性肝病自身抗体谱的检测及临床特征分析

伍玉

作者单位: 665000 云南普洱, 昆明理工大学附属普洱市人民医院检验科

通信作者: 伍玉, Email: 82wuyu@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.009

【摘要】 目的 通过分析和研究老年人自身免疫性肝病(AILD)自身抗体谱的检测及临床特征,为进一步帮助临床治疗 AILD 提供科学依据。**方法** 选择 2017 年 1 月—2019 年 10 月在普洱市人民医院就诊的 60 例 AILD 患者作为研究对象,所有患者均进行 AILD 抗体谱检测,查阅患者病历资料,分析 AILD 抗体谱检测结果与患者常见合并症的关系。**结果** 抗肝肾微粒体抗体 I 型(LKM-1)、抗可溶性肝抗原/抗胰抗原抗体(SLA/LP)、抗肝细胞浆 I 型抗原抗体(LC-1)阳性率在自身免疫性肝炎(AIH)患者中分别为 30.77%、19.23% 和 15.38%,而在原发性胆汁性肝硬化(PBC)和原发性硬化性胆管炎(PSC)患者中 3 个指标阳性率均为 0,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。AIH 患者自身免疫抗体阳性率排前 3 位的分别是抗线粒体抗体(AMA-M2, 69.23%)、LKM-1 (30.77%)和 AMA-3E (23.08%);而 PBC 排前 3 位的是 AMA-M2 (73.33%)、抗可溶性酸性核蛋白抗体(SP100, 53.33%)和抗核膜糖蛋白抗体(GP210, 43.33%);PSC 患者仅在 Ro-52 有 25.00% 的阳性率,其余抗体均为 0。AIH 患者合并疾病最多的为肝硬化(26.92%)、慢性乙型肝炎(19.23%)和高血压(19.23%);PBC 患者合并最多的疾病为肝硬化(63.33%)、高血压(23.33%)和胆囊结石伴慢性胆囊炎(20.00%);而 PSC 主要合并的疾病是胆囊结石伴慢性胆囊炎(50.00%)和高血压(25.00%)。在免疫系统合并症中,AIH 和 PBC 都合并干燥综合征(分别为 7.69% 和 6.67%)。**结论** 临床诊断 AILD 时应重视对患者 AILD 抗体谱的检测,对发现早期病例、评价疗效、预后判断等方面有重要意义。

【关键词】 自身抗体; 自身免疫性肝病; 老年人; 临床特点

Detection of autoantibody spectrum of autoimmune liver disease in elderly patients and analysis of its clinical characteristics

Wu Yu. Department of Laboratory Medicine, Pu'er People's Hospital Affiliated to Kunming University of Science and Technology, Pu'er 665000, Yunnan, China

Corresponding author: Wu Yu, Email: 82wuyu@163.com

【Abstract】 Objective To analyze and study the detection and clinical characteristics of autoimmune liver disease (AILD) in the elderly, and to provide a scientific basis for the improvement of detection rate and further clinical treatment of AILD. **Methods** Sixty patients with AILD in Pu'er People's Hospital from October 2019 to January 2017 were selected as the research objects, and all patients were tested with AILD antibody spectrum. The patients' medical records were looked up, and the relationship between the results of AILD antibody spectrum detection and the patients' common syndromes were analyzed. **Results** The positive rates of LKM-1 antibody, SLA/LP antibody and anti-lc-1 antibody in autoimmune hepatitis (AIH) patients were 30.77%, 19.23% and 15.38%, respectively, while the positive rates of the three indicators in primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) patients were all 0, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The top 3 autoimmune antibodies with highest positive rates in AIH patients were AMA-M2 (69.23%), LKM-1 (30.77%) and AMA-3E (23.08%). The top 3 of PBC were AMA-M2 (73.33%), SP100 (53.33%) and GP210 (43.33%). In PSC patients, only Ro-52 had a positive rate of 25.00%, while the positive rates of other antibodies were all 0. The most common diseases complicated with AIH were liver cirrhosis (26.92%), chronic hepatitis B (19.23%) and hypertension (19.23%). The most common diseases complicated with PBC were liver cirrhosis (63.33%), hypertension (23.33%) and cholecystolithiasis with chronic cholecystitis (20.00%). The main diseases complicated with PSC were cholecystolithiasis with chronic cholecystitis (50.00%) and hypertension (25.00%). In

the immune system complication, both AIH and PBC were complicated with Sjogren's syndrome (7.69% and 6.67%, respectively). **Conclusion** In the clinical diagnosis of AILD, attention should be paid to the detection of AILD antibody spectrum, which is also of important clinical significance in the detection of early cases, evaluation of curative effect, prognosis judgment and other aspects.

【Key words】 Autoantibody; Autoimmune liver disease; Elderly; Clinical characteristics

自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)是一组与自身免疫异常有关的肝胆疾病,包括以肝实质细胞损害为主的自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、以胆管损害及胆汁淤积为主的原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC),两种疾病同时出现时则称重叠综合征,其中以 AIH-PBC 重叠综合征最为多见。而自身抗体的检测对疾病诊断、鉴别诊断和提高 AILD 检出率具有重要意义^[1]。本研究通过检测 AILD 患者的自身抗体谱,发现该类患者自身抗体的检测特点,同时通过查看病历资料统计老年 AILD 患者易合并的其他相关疾病,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月—2019 年 10 月本院收治的 60 例老年 AILD 患者,男性 13 例,女性 47 例;年龄 55~88 岁,平均(62.1±4.1)岁。按照《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)》^[2]、《原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)》^[3]和《原发性硬化性胆管炎诊断和治疗专家共识(2015)》^[4]中疾病判定标准,26 例诊断为 AIH,30 例诊断为 PBC,4 例诊断为 PSC。

1.2 方法 所有患者入院后均进行 AILD 自身抗体谱检测。检测方法为免疫印迹法,仪器为德国欧蒙公司 EU-Roblot Mastre II 全自动免疫印迹仪,试剂盒为德国欧蒙原装试剂。检测项目包括抗 Ro-52 抗体、抗线粒体 M2 抗体(anti-mitochondrial antibody-M2, AMA-M2)、抗线粒体 M2-3E 抗体(AMA-3E)、抗可溶性肝抗原/抗肝胰抗原抗体(anti-soluble liver antigen/anti hepatopancreas antigen antibody, SLA/LP)、抗肝肾微粒体抗体 I 型(anti-liver kidney microsomal

antibody-1, LKM-1)、抗核膜糖蛋白 210 抗体(anti-nuclear glycoprotein 210 antibody, GP210)、抗可溶性酸性核蛋白抗体(anti-soluble acidic nucleoprotein, SP100)、抗肝细胞浆 I 型抗原抗体(anti-liver cell plasma I type antigen antibody, LC-1)、抗早幼粒细胞白血病蛋白抗体(anti-promyelocytic leukemia protein antibody, PML),9 项抗体同时检测,所有检测均严格按照标准操作规程(standard operation procedure, SOP)进行操作,同时做好质控以保证结果的准确。

1.3 统计学处理 数据用 Excel 表格登记,使用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计数资料以频数(*n*)或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AILD 患者自身抗体谱检测 LKM-1、SLA/LP、LC-1 阳性率在 AIH 患者分别为 30.77%、19.23% 和 15.38%,而在 PBC 和 PSC 患者 3 个指标阳性率均为 0,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。AIH 患者自身免疫抗体阳性率排前 3 位的分别为 AMA-M2 (69.23%)、LKM-1 (30.77%) 和 AMA-3E (23.08%);而 PBC 排前 3 位的是 AMA-M2 (73.33%)、SP100 (53.33%) 和 GP210 (43.33%);PSC 患者仅在 Ro-52 有 25.00% 的阳性率,其余抗体均为 0。见表 1。

2.2 AILD 患者合并疾病分析 AIH 患者合并最多的疾病为肝硬化(26.92%)、慢性乙型肝炎(19.23%)、高血压(19.23%);PBC 患者合并最多的疾病为肝硬化(63.33%)、高血压(23.30%)和胆囊结石伴慢性胆囊炎(20.00%);而 PSC 主要合并的疾病为胆囊结石伴慢性胆囊炎(50.00%)和高血压(25.00%)。在免疫系统合并症中, AIH 和 PBC 都合并干燥综合征(分别为 7.69% 和 6.67%)。见表 2。

表 1 60 例老年 AILD 患者不同类型抗体阳性率比较

疾病类型	例数(例)	AMA-M2 [% (例)]	AMA-3E [% (例)]	SP100 [% (例)]	PML [% (例)]	GP210 [% (例)]	LC-1 [% (例)]	LKM-1 [% (例)]	SLA/LP [% (例)]	Ro-52 [% (例)]
AIH	26	69.23 (18)	23.08 (6)	7.69 (2)	0 (0)	3.85 (1)	15.38 (4)	30.77 (8)	19.23 (5)	15.38 (4)
PBC	30	73.33 (22)	3.00 (9)	53.33 (16)	13.33 (4)	43.33 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	26.67 (8)
PSC	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.00 (1)
χ^2 值		8.680	1.790	15.650	4.290	13.450	5.600	12.070	7.130	1.070
<i>P</i> 值		0.010	0.410	0.000	0.120	0.001	0.060	0.002	0.028	0.590

表 2 60 例老年 AILD 患者合并其他疾病情况

疾病类型	例数 (例)	肝硬化 [例(%)]	消化性溃疡 [例(%)]	胆结石伴慢性胆囊炎 [例(%)]	高血压 [例(%)]	贫血 [例(%)]	慢性乙型肝炎 [例(%)]	干燥综合征 [例(%)]	系统性红斑狼疮 [例(%)]	类风湿关节炎 [例(%)]
AIH	26	7(26.92)	2(7.69)	1(3.85)	5(19.23)	2(7.69)	5(19.23)	2(7.69)	1(3.85)	2(7.69)
PBC	30	19(63.33)	1(3.33)	6(20.00)	7(23.33)	0(0)	1(3.33)	2(6.67)	0(0)	1(3.33)
PSC	4	0(0)	0(0)	2(50.00)	1(25.00)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
χ^2 值		10.800	0.780	6.970	0.170	2.710	4.390	0.330	1.330	0.340
P 值		0.005	0.680	0.030	0.920	0.260	0.110	0.850	0.510	0.850

3 讨论

AILD 是一组由自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病,其临床特征为患者血清中可检出一种或多种自身抗体,检测自身抗体对 AILD 的诊断有重要意义。本研究显示, LKM-1、SLA/LP、LC-1 在 AIH 诊断过程中的应用价值较高, SP100、GP210、PML 在 PBC 诊断中均具有较高的特异性,与美国肝病学会发布的《自身免疫性肝炎的诊断和管理》^[5] 结果相近。AMA-M2 检测敏感性在 AIH 和 PBC 患者中分别为 69.23%、73.33%,所以 AMA-M2 联合检测可有效提高 AIH 和 PBC 的检出率。Ro-52 在 3 种类型 AILD 患者中均有检出,所以无疾病特异性,但 Ro-52 与 SLA/LP 同时阳性则是 AIH 病情严重的潜在标志^[6]。本次收集的病例中 PSC 只有 4 例,除 Ro-52 有 25.00% 的阳性率外,未发现其他特异性的自身抗体,由于病例较少,有待积累更多的病例行进一步研究。但有文献报道, PSC 患者临床表现多样,但起病隐匿, 15%~55% 的患者诊断时无症状,常会被忽略而影响早期诊断^[7],因此在临床诊疗过程中应该重视自身抗体的检测。随着 AILD 抗体检测的普及和发展以及临床诊治水平的不断提高, AILD 相关自身抗体谱也逐渐成为临床实验室检测 AILD 的首选指标^[8]。

本研究 60 例老年 AILD 患者中,女性患者明显多于男性,患者主要以主诉乏力、口干、尿色加深、食欲不振和腹胀等就诊。首要症状是黄疸和肝脾肿大,原因可能是患者出现了肝实质病变,损坏了胆管。有文献显示,老年人 AILD 诊断常被延误,大部分患者确诊时已发展为失代偿期肝硬化,部分患者病程中以肝功能异常为主要表现,未进一步行相关免疫学检查及肝脏病理活检^[9]。所以单靠症状体征及肝脏酶学检查,容易造成漏诊和误诊。本研究还显示,老年 AILD 患者多以其他疾病就诊,可能原因是老年患者本身基础疾病多,因此易忽略 AILD 的可能。在分析上述患者的合并疾病时发现,最常合并的疾病为肝硬化、高血压、肝胆管相关疾病等;

同时老年 AILD 患者常合并一种或多种肝外自身免疫疾病,如干燥综合征、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等,其中合并干燥综合征最为多见。与高敏照等^[10]报道一致。所以,当老年 AILD 患者合并肝硬化、高血压和肝胆管相关疾病时临床应引起重视。

综上所述,自身抗体作为 AILD 的“预警”因子有重要的临床意义。本研究中老年 AILD 患者的自身抗体阳性率、合并疾病类型与国内相关报道有差异,呈现一定的地域特征性。因此,对肝功能异常的非病毒性肝炎患者,进行自身抗体检测对早期疾病诊断、评价疗效和预后判断等方面都有重要意义。

参考文献

- 1 张利方,郑山根,阎有功.自身免疫性肝病自身抗体检测与病毒性肝病的相关性[J].中国实验诊断学,2008,12(6):745-748. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2008.06.016.
- 2 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J].肝脏,2015,20(12):969-982. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.12.005.
- 3 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1980-1988. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.004.
- 4 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.原发性硬化性胆管炎诊断和治疗专家共识(2015)[J].临床肝胆病杂志,2016,32(1):23-31. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.01.007.
- 5 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [J]. Hepatology, 2010, 51(6):2193-2213. DOI: 10.1002/hep.23584.
- 6 Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, et al. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis [J]. Liver Int, 2012, 32(1):85-92. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02502.x.
- 7 de Valle MB, Rahman M, Lindkvist B, et al. Factors that reduce health-related quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(7):769-775. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.025.
- 8 仲人前,耿红莲.自身免疫性疾病实验室诊断进展[J].中华检验医学杂志,2005,28(8):867-869. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2005.08.034.
- 9 李香钟.自身抗体检查在自身免疫性肝病诊断中的应用[J].甘肃医药,2014,33(1):48-50.
- 10 高敏照,刘玉兰.187例自身免疫性肝病的临床特点分析[J].临床肝胆病杂志,2011,27(10):1066-1068,1080.

(收稿日期:2019-12-03)

(本文编辑:张耘菲)