

慢性丙型肝炎非器官特异性自身抗体及其临床意义

单晶, 李玮芳, 李鹏, 丁惠国

单晶, 李鹏, 丁惠国, 首都医科大学附属北京佑安医院 北京市 100069

李玮芳, 山西运城第二医院 山西省运城市 044000

作者贡献分布: 单晶与李玮芳对本文的论文撰写和临床资料整理贡献相同; 临床资料的整理, 收集及统计学处理由李玮芳与李鹏完成; 课题总体设计, 论文撰写及修改由丁惠国完成。

通讯作者: 丁惠国, 100069, 北京市, 首都医科大学附属北京佑安医院. dinghuiguo@medmail.com.cn

电话: 010-83997155 传真: 010-63295525

收稿日期: 2008-07-14 修回日期: 2008-08-26

接受日期: 2008-09-01 在线出版日期: 2008-09-28

Prevalence and significance of non-organ-specific autoantibodies in chronic HCV-infected patients

Jing Shan, Wei-Fang Li, Peng Li, Hui-Guo Ding

Jing Shan, Peng Li, Hui-Guo Ding, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wei-Fang Li, the Second Hospital of YunCheng, Yuncheng 044000, Shanxi Province, China

Correspondence to: Hui-Guo Ding, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China. dinghuiguo@medmail.com.cn

Received: 2008-07-14 Revised: 2008-08-26

Accepted: 2008-09-01 Published online: 2008-09-28

Abstract

AIM: To observe prevalence of serum autoantibodies in chronic hepatitis C virus infected (HCV-infected) patients and to explore its clinical significance.

METHODS: Ninety-three chronic HCV-infected patients were retrospectively analyzed. Eighty chronic HBV-infected patients were taken as controls, comparable with age and gender to HCV-infected patients in the same hospitalization period in our hospital. The serum autoantibodies were determined using indirect immunofluorescence. The anti-HCV IgG/IgM were tested using ELISA. HCV-RNA was determined using fluorescence quantity PCR. The HBV-M was measured using electrochemical methods. The serum AST, ALT and BIL were measured routinely.

RESULTS: The total positive detectable rate of

autoantibody in chronic HCV-infected patients was 48.4%, which was remarkably higher than that in chronic HBV-infected patients ($P < 0.05$). Among the detected autoantibodies, ANA accounted for 73.3% (33/45), SMA 15.6%, AMA 6.7% and LKM 4.4%. There were 66 chronic HCV-infected patients with RNA positive, accounting for 71%. The total detectable rate of autoantibodies in the HCV RNA positive group was 50.0%; whereas in the HCV RNA negative group, it was 44.4%, indicating no significant difference. Positive autoantibody of chronic HCV-infected patients was not correlated to patients' genders but closely correlated to their age and pathological changes of liver ($t_{\text{age}} = 1.501$, $P = 0.022$; $t_{\text{ALT}} = 3.403$, $P = 0.000$; $t_{\text{AST}} = 3.448$, $P = 0.000$; $t_{\text{BIL}} = 3.055$, $P = 0.000$).

CONCLUSION: Determination of serum autoantibody plays a role in clinical treatment and its prognosis of hepatitis C.

Key Words: Chronic hepatitis C; Autoantibodies; Autoimmunity

Shan J, Li WF, Li P, Ding HG. Prevalence and significance of non-organ-specific autoantibodies in chronic HCV-infected patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(27): 3103-3105

摘要

目的: 了解慢性丙型肝炎患者血清非器官特异性自身抗体的发生率, 分析自身免疫现象在慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染中的意义。

方法: 回顾性分析临床诊断为慢性丙型肝炎患者93例, 以同期住院的年龄及性别相匹配的慢性乙型肝炎患者80例作为对照。采用间接免疫荧光法测定血清非器官特异性自身抗体, ELISA测定抗HCVIgG、IgM, 荧光定量PCR测定HCV-RNA, 电化学发光法测定HBV-M, 并常规测定ALT、AST及胆红素。

结果: 慢性丙型肝炎患者自身抗体阳性总检出率明显高于慢性乙型肝炎患者(48.4% vs 7.5%, $P < 0.05$)。在检出的各种自身抗体中,

■背景资料

HCV/HBV及抗病毒药物可能诱导机体发生自身免疫现象或自身免疫性肝炎, 其结果导致多器官功能异常和肝脏损伤加重, 长期存在自身免疫现象认为是肝细胞恶性变的原因之一。因此, 了解慢性丙型肝炎患者血清非器官特异性自身抗体的发生率具有重要的临床意义。

■同行评议者

金瑞, 教授, 首都医科大学附属北京佑安医院消化科

■研发前沿

慢性丙型肝炎患者血清自身抗体阳性率较高,可导致肝脏病进展及抗病毒治疗困难。在慢性丙型肝炎治疗前与自身免疫性肝炎鉴别或确定是否存在自身免疫现象非常重要。

ANA占73.3%(33/45), SMA占15.6%, AMA占6.7%, LKM占4.4%。慢性丙型肝炎患者HCV RNA阳性者66例,占71%。HCV RNA阳性组,自身抗体的总检出率为50.0%,而HCV RNA阴性组,自身抗体抗的总检出率为44.4%。两者总检出率比较差异无统计学意义。慢性丙型肝炎患者自身抗体阳性与性别无明显关系,但与年龄、肝脏病变的程度有密切关系($t_{\text{年龄}} = 1.501$, $P = 0.022$; $t_{\text{ALT}} = 3.403$, $P = 0.000$; $t_{\text{AST}} = 3.448$, $P = 0.000$; $t_{\text{TBIL}} = 3.055$, $P = 0.000$)。

结论: 检测自身抗体及其滴度对慢性丙型肝炎的临床治疗、判断预后具有一定意义。

关键词: 慢性丙型肝炎; 自身抗体; 自身免疫现象

单晶, 李玮芳, 李鹏, 丁惠国. 慢性丙型肝炎非器官特异性自身抗体及其临床意义. 世界华人消化杂志 2008; 16(27): 3103-3105
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3103.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)或乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染机体的病程中, HCV/HBV或相关治疗药物(如 α -干扰素)可能启动机体自身免疫现象或自身免疫性肝炎,以慢性丙型肝炎更为重要。自身免疫可能是慢性丙型肝炎的发病机制之一^[1], 其结果导致多器官功能异常和肝脏损伤加重, 长期存在自身免疫现象可能是肝细胞恶性变的原因之一。因此, 在慢性丙型肝炎治疗前与自身免疫性肝炎鉴别或确定是否存在自身免疫现象非常重要。本文观察慢性丙型肝炎患者血清非器官特异性自身抗体产生特点, 并进一步探讨其临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2003-06/2006-08北京佑安医院门诊和住院的慢性丙型肝炎患者93例, 其中丙型肝炎肝硬化15例。男57例、女36例, 年龄13-73(平均 45.7 ± 16.5)岁。37例既往有输血史或输血制品史。随机选择同期住院的年龄、性别相匹配慢性乙型肝炎患者80例作为对照。临床诊断符合2004年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制订的诊断标准^[2]; 且慢性丙型肝炎临床诊断必须满足以下条件之一: 有静脉应用血制品史+抗HCV或和HCV RNA阳性; 抗HCV和HCV RNA阳性。所有患者近3 mo内均无免疫调节剂使用史。仅抗-HCV阳性者27例, 仅HCV RNA阳性1例, HCV RNA阳性+抗-HCV阳性者65例。

■创新盘点

HCV感染后可诱导机体发生自身免疫现象或自身免疫性肝炎, 可加重肝脏损伤, 值得临床医师重视。

1.2 方法 抗HCV测定采用酶联免疫法检测抗HCV, 试剂购自意大利DiaSorin公司, 芬兰MK3型酶标仪测定。HCV RNA测定采用PCR法检测, 试剂购自华美生物工程公司, 英国TECANE PCR扩增仪。间接免疫荧光法测定血清自身抗体, 包括抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗线粒体抗体(AMA)和抗肝肾微粒体抗体(LKM)。试剂购自德国欧蒙(EUROIMMUN)公司, 按说明书操作及判断结果, 抗体滴度 $> 1:100$ 为阳性。乙肝病毒标志物(HBV-m)测定采用电化学发光法。德国罗氏(Roche)公司诊断试剂, E170电化学发光仪(Roche)测定。OLYMPUS-AU640全自动生化检测仪测定肝功能指标, 包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL), 质量控制由卫生部临床检验中心负责。

统计学处理 采用SPSS11.5统计软件进行分析, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验进行统计学分析; 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 慢性丙型肝炎患者血清各种自身抗体的检出率 93例慢性丙型肝炎患者中, 45例至少有1项自身抗体反应阳性, 总检出率48.4%(45/93), 慢性乙型肝炎自身抗体总检出率为7.5%(6/80), 两组有显著性差异($\chi^2 = 34.583$, $P = 0.000 < 0.01$)。不同类型自身抗体的检出率中, 慢性丙型肝炎患者各种自身抗体分别为ANA 73.3%(33/45), SMA 15.6%(7/45), AMA 6.7%(3/45), LKM 4.4%(2/45), 而慢性乙型肝炎各种自身抗体分别为ANA 66.7%(4/6), SMA 33.3%(2/6)。

2.2 慢性丙型肝炎患者自身抗体与HCV病毒指标的关系 93例慢性丙型肝炎患者HCV RNA阳性者66例, 占71%。HCV RNA阳性组中, 自身抗体的总检出率为50.0%, 而HCV RNA阴性组中, 自身抗体抗的总检出率为44.4%。两者总检出率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.237$, $P = 0.627 > 0.05$, 表1)。

2.3 慢性丙型肝炎患者自身抗体与临床特点 慢性丙型肝炎患者自身抗体阳性与性别无明显关系, 但与年龄、肝脏病变的程度有密切关系($t_{\text{年龄}} = 1.501$, $P = 0.022$; $t_{\text{ALT}} = 3.403$, $P = 0.000$; $t_{\text{AST}} = 3.448$, $P = 0.000$; $t_{\text{TBIL}} = 3.055$, $P = 0.000$, 表2)。

3 讨论

丙型肝炎的发病机制目前认为与病毒作用宿主产生免疫反应有关。宿主免疫应答一方面

表 1 慢性丙型肝炎患者血清自身抗体与HCV RNA的关系 (%)

	<i>n</i>	ANA	SMA	AMA	LKM	总检出率
HCV RNA阳性	66	37.9(25/66)	7.6(5/66)	1.5(1/66)	3.0(2/66)	50.0(33/66)
HCV RNA阴性	27	29.6(8/27)	7.4(2/27)	7.4(2/27)	0.0(0/27)	44.4(12/27)

■同行评价

本文立题新颖, 分析合理, 书写规范, 推理有一定的逻辑性, 对指导临床具有一定的意义。

表 2 自身抗体阳性和自身抗体阴性慢性丙型肝炎患者临床特点比较

自身抗体	<i>n</i> (男/女)	年龄	肝硬化	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)
阳性	45(25/20)	49.8 \pm 16.6 ^a	13 ^c	132.2 \pm 49.3 ^a	100.0 \pm 35.2 ^a	35.5 \pm 14.7 ^a
阴性	48(29/19)	42.1 \pm 15.8	2	65.1 \pm 24.4	47.4 \pm 22.7	17.2 \pm 8.2

^a检验^a $P < 0.05$ vs 自身抗体阴性组; Fisher精确概率法^c $P < 0.05$ vs 自身抗体阴性组。

限制和消除病毒, 另一方面又直接或间接的破坏机体自身细胞和组织而引起病理损伤. Liu *et al*^[3]认为, 自身免疫疾病的启动因子是病毒感染, HCV感染可通过分子模拟现象激活自身反应性CD8T细胞, 从而诱导自身免疫. 慢性丙肝患者自身抗体检出率国内外文献资料报道不一^[1,3-6]. 本研究结果显示, HCV感染者血清自身抗体的检出率较高达到48.4%, 其中ANA检出率达35.5%, 与慢性乙型肝炎组比较均显著有差异, 提示HCV相对更易引起机体自身免疫现象. 同时发现抗HCV RNA(+)组和HCV RNA(-)组自身抗体检出率未见明显差异, HCV RNA阳性常提示患者处于病毒复制活跃期, 这一结果提示HCV复制活跃期和静止期时患者出现自身抗体几率没有显著差异.

本文结果提示不同性别患者自身抗体阳性率差异无统计学意义, 说明他们的产生直接与感染HCV相关, 而与男女性别间的免疫差异无关. 自身抗体阳性与年龄和肝硬化明显相关, 表明自身抗体的出现不仅与HCV感染有关, 而且与HCV感染病程长短, 病情迁延加重有关. 此外, 本研究显示: 自身抗体阳性的慢性丙型肝炎患者肝脏功能损害的程度高于自身抗体阴性者, 两者比较差异有统计学意义. 上述结果表明HCV感染者体内出现自身抗体是丙肝病变发展过程中的一种特征性表现, 并可能是肝炎病毒造成肝组织损伤的机制之一. HCV可通过多种途径损害免疫系统, 破坏机体的免疫耐受性, 诱发产生自身免疫反应, 从而加重肝损伤, 使病情迁延不愈.

慢性丙型肝炎患者自身抗体的出现, 往往提示体内免疫功能已出现紊乱, 且随着病情的

加重, 伴发自身免疫性肝炎的可能性增加. 自身免疫性肝炎以女性居多, 自身抗体滴度多为高滴度(>1:320), 有高丙球蛋白血症, 肝穿病理示严重的小叶内炎症, 汇管区大量浆细胞浸润, ALT和AST增高明显, 病情进展快, 但有时两者在临床上鉴别有一定困难^[7]. 故处理不及时或方法不当, 极有可能贻误病情, 造成严重后果. HCV感染后可诱导慢性丙型肝炎发生自身免疫现象或自身免疫性肝炎, 可能加重肝脏损伤, 与性别无关. 慢性丙型肝炎患者检测自身抗体及其滴度对指导临床治疗、判断预后具有一定意义.

4 参考文献

- 1 Squadrito G, Previti M, Lenzi M, Le Rose EP, Caccamo G, Restuccia T, Di Cesare E, Pollicino T, Raimondo G. High prevalence of non-organ-specific autoantibodies in hepatitis C virus-infected cirrhotic patients from southern Italy. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 349-353
- 2 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. 丙型肝炎防治指南. *中华内科杂志* 2004; 7: 551-555
- 3 Liu WE, Tan DM, Zhang Z. [A study of the autoimmune pathogenesis of chronic HCV infection] *Hunan Yike Daxue Xuebao* 2000; 25: 367-370
- 4 Liu YM, Yan HP, Wang JT. [The positive rate of auto antibodies and autoimmune liver diseases in patients with abnormal liver function] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2004; 12: 360-362
- 5 许顺姬, 韩学吉, 朴红心. 延边地区慢性丙型肝炎患者血清中自身抗体的检测及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2889-2891
- 6 Wu CH, Xu XY, Tian GS, Yu YY. [Serum autoantibodies of patients with chronic hepatitis C and the significance thereof in infection of hepatitis C virus] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2006; 86: 390-393
- 7 李蕴铷, 魏来, 王文冰, 王培之, 张黎颖, 欧蔚妮, 谢雯, 成军. 自身免疫性肝炎临床、免疫学及病理学特征分析142例. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3534-3538

编辑 李军亮 电编 何基才