

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.22.035

抗-SLA/LP 在自身免疫性肝炎的诊断、分型及病情评估中的应用价值*

邓 飞¹ 郭志娟² 祝国华¹ 李文清¹ 姚佳佳¹

(1 青海省中医院检验科 青海 西宁 810000; 2 内蒙古医科大学附属医院病理科 内蒙古 呼和浩特 010010)

摘要 目的:探讨抗-SLA/LP 在自身免疫性肝炎的诊断、分型及病情评估中的应用价值。**方法:**选择 2014 年 1 月~2018 年 1 月在我院诊治的自身免疫性肝炎患者 82 例进行回顾性分析,所有患者经组织学检查、临床症状及生化指标等综合诊断为自身免疫性肝炎,抗-SLA/LP 阳性 16 例、抗-SLA/LP 阴性 66 例,AIH-I 型 51 例、AIH-II 型 15 例、AIH-III 型 16 例。分析和比较抗-SLA/LP 阴性和阳性患者的一般临床资料,抗-SLA/LP 诊断 AIH-III 型的灵敏度,比较抗-SLA/LP 不同强度患者的临床和免疫功能相关指标。**结果:**抗-SLA/LP 阴性和阳性患者的年龄、病程、ANA 和 AMA 检出率无显著性差异,但抗-SLA/LP 阳性患者的 SMA 检出率为 0.00%,与抗-SLA/LP 阴性患者相比具有统计学差异($P<0.05$);抗-SLA/LP 诊断 AIH-III 型的灵敏度为 100%,准确度为 100%;抗-SLA/LP 中高强度组患者的 PTA 和 $\beta 2$ -微球蛋白水平均显著高于低强度阳性组($P<0.05$),两组患者的免疫指标比较均无显著性差异($P>0.05$)。**结论:**抗-SLA/LP 对 AIH-III 型患者的诊断具有高度的灵敏度和准确性,且抗-SLA/LP 阳性强度可在一定程度上反映患者肝脏功能,对患者病情的评估具有一定的意义。

关键词:抗-SLA/LP;自身免疫性肝炎;诊断;分型;病情评估

中图分类号:R575.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)22-4353-04

The Clinical Value of SLA/LP for the Diagnosis, Classification and Disease Assessment of Autoimmune Hepatitis*

DENG Fei¹, GUO Zhi-juan², ZHU Guo-hua¹, LI Wen-qing¹, YAO Jia-jia¹

(1 Department of Laboratory Medicine, Qinghai Hospital of T.C.M, Xining, Qinghai, 810000, China;

2 Department of pathology The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot, Inner Mongolia, 010010, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical value of anti-SLA/LP for the diagnosis, classification and evaluation of autoimmune hepatitis (AIH). **Methods:** 82 patients with AIH admitted in our hospital from January 2014 to January 2014 were retrospectively analyzed. All THE patients were diagnosed by histological examination, clinical symptoms and biochemical indexes. Anti-SLA/LP(+) were found in 16 cases, anti-SLA/LP(-) were found in 66 cases. Among them, there were 51 cases of AIH- I , 15 cases of AIH- II and 16 cases of AIH-III. The clinical data of patients with negative and positive anti-SLA/LP, the sensitivity and accuracy of anti-SLA/LP for the diagnosis of AIH- III , the clinical and related parameters of immune function in patients with different degree of anti-SLA/LP were analyzed. **Results:** There was no significant difference in the age, course, ANA and AMA detection rate between two groups. The detection rate of SMA was 0.00% in anti-SLA/LP positive patients, there were statistical differences compared with the anti-SLA/LP negative patients ($P<0.05$). The sensitivity and accuracy of anti-SLA/LP for the diagnosis of AIH-III were 100% respectively. Both PTA and $\beta 2$ -microglobulin levels in the high-intensity positive group were significantly higher than those in the low-intensity positive group ($P<0.05$), and there was no significant difference between the other clinical indicators and immune indicators between high-intensity and low-intensity positive patients ($P<0.05$). **Conclusions:** Anti-SLA/LP had high sensitivity and accuracy for the diagnosis of patients with AIH-III, and the SLA/LP positive intensity can reflect the liver function and had certain significance for the assessment of the disease condition.

Key words: Anti-SLA/LP; Autoimmune Hepatitis; Diagnosis; Classification; Disease Assessment

Chinese Library Classification(CLC): R575.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2018)22-4353-04

前言

自身免疫性肝炎(AIH)是由异常自身免疫反应引起的一组病因不明的慢性炎症性肝脏疾病^[1-3],以中老年妇女常见,大多患者有丙种球蛋白血症、血清自身抗体阳性,其发病机制尚不

明确。AIH 患者最常见的症状为嗜睡、疲劳、不适等,但大约 1/3~1/2 的患者无临床症状,因体检发现肝功能异常而就诊,少部分患者起病较急,在短时间内进展为急性肝衰竭甚至急性肝移植,另外一部分患者在诊断时已是肝硬化。因此,若不能正确诊断、及时进行治疗,病情最终发展为肝硬化、肝功能衰竭,严

* 基金项目:卫生部直属吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(320.6750.17357);青海省科技计划基金项目(2017-ZJ-713)

作者简介:邓飞(1982-),女,本科,主要研究方向:自身免疫,内分泌,肿瘤,E-mail: dengfei_1982@163.com

(收稿日期:2018-04-10 接受日期:2018-04-30)

重危害患者的健康^[4-6]。

目前, AIH 的诊断主要依靠组织学检查、临床症状、生化指标和血清自身抗体水平等并排除其他肝病^[7-9]。AIH 患者临床表现多样, 无特异性, 缺少特异性的诊断指标, 容易被漏诊。AIH 分为 3 个亚型^[10-12], AIH-I 以抗核抗体 (ANA) 和平滑肌抗体 (SMA) 阳性为特征, AIH-II 型以抗肝肾微线粒体 1 型 (LKM-1) 阳性为特征, AIH-III 型以抗可溶性肝抗原 / 肝胰抗原 (SLA/LP) 抗体阳性特征。ANA 是 AIH 最常见的自身抗体, 但诊断的特异性较低, 抗 -SLA/LP 被认为是诊断 AIH 特异性的自身免疫抗体, 近年来备受关注, 有研究认为抗 -SLA/LP 对 AIH 的诊断特异性高达 100%, 也是 AIH-III 的标志性抗体^[13-15]。因此, 本研究主要探讨了抗 -SLA/LP 对 AIH 患者诊断、分型和病情评估的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 1 月~2018 年 1 月在我院诊治的自身免疫性肝炎患者 82 例进行回顾性分析。所有患者经组织学检查、临床症状及生化指标等综合诊断为自身免疫性肝炎^[16], 并排除肝脏疾病和其他自身免疫性疾病。在 82 例自身免疫性肝炎患者中, 抗 -SLA/LP 阳性 16 例, 抗 -SLA/LP 阴性 66 例; AIH-I 型 51 例, AIH-II 型 15 例, AIH-III 型 16 例。

1.2 方法

1.2.1 免疫荧光法检测 ANA、SMA、AMA 以两种基质 HEp-2 细胞和大鼠胃冰冻生物冰片为抗原, 将患者血清 1:100 稀释后于基质温浴 30 min, 洗涤后与羊抗人 IgG(异硫氰酸荧光素标记)结合 30 min, 荧光显微镜观察, 出现特异性的黄绿色为阳性。试剂盒由德国欧蒙公司提供。

1.2.2 ELISA 酶联吸附法检测抗 -SLA/LP 将患者血清 1:100

稀释后, 取 100 μ L 稀释后的样品分别加入空白、阴性对照、低阳性对照、高阳性对照微孔板, 孵育 30 min, 洗板后加入过氧化物酶 IgG 结合物孵育 30 min, 洗板, 加入显示剂避光显色 30 min 终止。酶标仪 450 nm 出显示吸光度 ≥ 25 units 为阳性。

1.3 观察指标

① 抗 -SLA/LP 阳性: 中高强度阳性 7 例: 抗 -SLA/LP 为 ++ 以上; 低强度阳性 9 例: 抗 -SLA/LP 为 +。② 对抗 -SLA/LP 不同强度阳性患者的天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、凝血酶原活动度 (PTA) 和 β 2- 微球蛋白进行检测对比。采用全自动生化分析仪 (日立 7600) 测定 AST、ALT 和 TBil 水平。采用放射免疫法测定 β 2- 微球蛋白水平, 试剂盒由天津九鼎医药研究所提供。采用凝血仪 (德国 BE 公司生产) 测定患者凝血酶原时间 (PT), 并计算 PTA。③ 对抗 -SLA/LP 不同强度阳性患者免疫指标进行对比, 采用流式细胞仪 (美国 BD 公司) 测定 T 细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_8^+ 的绝对个数。采用特种蛋白全自动免疫仪 (美国 IMAGE) 检测免疫球蛋白 G (IgG)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析, 计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用率或 % 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗 -SLA/LP 阴性和阳性患者的临床资料对比

两组患者的年龄、病程、ANA 和 AMA 检出率比较均无显著性差异, 但抗 -SLA/LP 阳性患者的 SMA 检出率为 0.00%, 与抗 -SLA/LP 阴性患者相比显著降低, 具有统计学差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床资料对比 [例 (%)] ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the clinical information between two groups [n (%)] ($\bar{x} \pm s$)

Anti-SLA/LP	n	Age	Disease course	Detection rate of autoimmune antibody		
				ANA	SMA	AMA
Negative	66	54.95 $\pm$ 10.25	12.85 $\pm$ 3.56	56(84.85)	23(34.85)	11(16.67)
Positive	16	51.38 $\pm$ 9.65	9.01 $\pm$ 2.18	12(75.00)	0(0.00) *	5(7.58)

Note: Compared with Anti-SLA/LP negative, * $P < 0.05$.

2.2 抗 -SLA/LP 诊断 AIH-III 型的灵敏度

在 82 例 AIH 患者中, AIH-I 型 51 例 (ANA 和 SMA 阳性), AIH-II 型 15 例 (抗 -LKM-1 阳性), AIH-III 型 16 例 (抗

-SLA/LP 阳性)。其中, AIH-I 型及 II 型中无抗 -SLA/LP 阳性患者。AIH-III 型中, 16 例均为抗 -SLA/LP 阳性患者, 抗 -SLA/LP 诊断 AIH-III 型的灵敏度为 100%, 准确度为 100%, 见表 2。

表 2 抗 -SLA/LP 诊断 AIH-III 型的灵敏度

Table 2 The sensitivity of anti-SLA/LP for the diagnosis of AIH

		Anti -SLA/LP	
		+	-
Pathological diagnosis	+	16	0
	-	0	0

2.3 抗-SLA/LP 对 AIH-III 患者临床指标和免疫功能比较

AIH-III 型患者中抗-SLA/LP 中高强度阳性 7 例,低强度阳性 9 例。中高强度阳性组的 PTA 和 $\beta 2$ -微球蛋白水平均显著

高于低强度阳性组($P<0.05$),组间其余临床指标比较无显著性差异($P>0.05$),AIH-III 型患者抗-SLA/LP 阳性和阴性患者的免疫指标比较无显著性差异($P>0.05$),见表 4。

表 3 不同强度抗-SLA/LP 阳性患者的临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of clinical index between patients with different intensity of anti-SLA/LP($\bar{x}\pm s$)

Anti-SLA/LP	n	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBil(μ mol/L)	PTA(%)	$\beta 2$ -MG(mg/L)
Low intensity	9	285.36 $\pm$ 75.28	295.54 $\pm$ 77.38	7.38 $\pm$ 2.25	87.32 $\pm$ 21.21	4.21 $\pm$ 1.05
High intensity	7	322.12 $\pm$ 82.14	315.33 $\pm$ 88.25	7.09 $\pm$ 1.95	65.28 $\pm$ 18.33*	8.65 $\pm$ 2.01*

Note: Compared with low intensity anti-SLA/LP, * $P<0.05$.

表 4 不同强度抗-SLA/LP 阳性患者免疫指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of immune function between patients with different intensity of anti-SLA/LP($\bar{x}\pm s$)

Anti-SLA/LP	n	IgG(g/L)	CD ₃ ⁺	CD ₄ ⁺	CD ₈ ⁺
Low intensity	9	14.38 $\pm$ 4.64	1.45 $\pm$ 0.35	912.31 $\pm$ 113.25	622.38 $\pm$ 98.54
High intensity	7	15.28 $\pm$ 5.21	1.16 $\pm$ 0.32	878.38 $\pm$ 109.65	612.46 $\pm$ 95.28

3 讨论

外周血自身抗体的出现是 AIH 患者的特征之一,ANA、SMA 和 LKM-1 是目前诊断 AIH 的重要的血清学指标,但这些抗体并非 AIH 的特异性抗体,且仅仅存在与 70% 的患者体内,其他疾病如病毒性肝炎等患者血清中也出现了上述抗体,给 AIH 的诊断带来了困难。研究者发现 ANA、SMA 和 LKM-1 抗体阴性的患者体内也有 SLA/LP 抗体^[17-19],由于其与相似病毒没有交叉反应,且与 AIH 发病高危遗传基因伴随出现,仅仅存在与 AIH 和 AIH 合并 PBC 的患者中,在其他病毒性肝炎等疾病在为阴性^[20-22]。因此,对 AIH 的诊断具有特异性^[23-25]。

本研究中,抗-SLA/LP 阴性和阳性患者的一般临床资料和 ANA、AMA 检出率比较无显著性差异,但抗-SLA/LP 阳性患者的 SMA 检出率为 0.00%,与阴性患者具有显著性差异,提示抗-SLA/LP 主要出现在 SMA 为阴性的血清中,可与 ANA、AMA 伴随出现。关于 AIH 的分型,主要分为 3 个亚型,AIH-I 型最为常见,AIH-II 型好发于儿童,而 AIH-III 型存在一定的争议,一部分学者认为是独立的一种类型,一部分认为应该属于 AIH-I 型^[26-28]。本研究中,抗-SLA/LP 诊断 AIH-III 型的灵敏度为 100%,准确度为 100%,提示抗-SLA/LP 对 AIH-III 型具有高度特异性和准确性,可作为 AIH-III 型的特异性诊断指标,可与 AIH-I 型和 AIH-II 型进行区分,但在 AIH-I 型和 AIH-II 患者中均未检出,对这两个分型无法鉴别。

有研究认为抗-SLA/LP 为阳性的患者病情较抗-SLA/LP 阴性的患者严重^[29]。本研究中,高强度抗-SLA/LP 阳性患者的 PTA 显著低于低强度抗-SLA/LP 阳性患者,且低于正常值。而 PTA 是反应肝病严重程度的重要指标,提示中高强度抗-SLA/LP 阳性患者的肝损伤较为严重。中高强度抗-SLA/LP 阳性患者的 $\beta 2$ -微球蛋白显著高于低强度抗-SLA/LP 阳性患者,有研究表明 $\beta 2$ -微球蛋白是免疫激活的重要指标^[30],而中高强度抗-SLA/LP 阳性患者免疫异常激活有可能导致肝病的进一步加重。但其余的临床指标和免疫指标无显著性差异,提示抗-SLA/LP 的阳性强度可在一定程度上反映患者的病情,对病

情的评估具有一定的意义。

综上所述,抗-SLA/LP 对 AIH-III 型患者的诊断具有高度的灵敏度和准确性,且抗-SLA/LP 阳性强度可在一定程度上反映患者肝脏功能,对患者病情的评估具有一定的意义。

参考文献(References)

- [1] Jing H N, Koay D S, Salazar E, et al. Sa1582 Phenotypes of Autoimmune Hepatitis (AIH) in the West and the East: Comparison of AIH Patients in Christchurch and Singapore [J]. Gastroenterology, 2016, 150(4): S1075-S1075
- [2] Hoeroldt B S, Gleeson D, Shephard K, et al. PTU-077 Increased Long-Term Cancer Risk in Autoimmune Hepatitis (AIH): Relation to Immunosuppressive Drug Treatment[J]. Journal of Hepatology, 2016, 64(2): S431-S432
- [3] Liberal R, Boer Y S D, Andrade R J, et al. Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2017, 45(5): 723
- [4] Than N N, Wiegand C, Weiler-Normann C, et al. Long-term follow-up of patients with difficult to treat type 1 autoimmune hepatitis on Tacrolimus therapy [J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2016, 51(3): 329-336
- [5] Fan Y, Wang Q, Wang Z, et al. The Natural History and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis with Clinical Features of Autoimmune Hepatitis [J]. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2016, 50 (1): 114-123
- [6] Luis Ibáñez-Samaniego, Magdalena Salcedo, Vaquero J, et al. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation: A focus on glutathione S-transferase theta 1 [J]. Liver Transplantation, 2017, 23 (1): 75-85
- [7] Puustinen L, Boyd S, Arkkila P, et al. Histologic surveillance after liver transplantation due to autoimmune hepatitis [J]. Clinical Transplantation, 2017, 31(5): e12936
- [8] Baharlou R, Kashani A F, Faraji F, et al. HLA-DRB1 alleles of susceptibility and protection in Iranians with autoimmune hepatitis[J]. Human Immunology, 2016, 77(4): 330-335
- [9] Krishnamoorthy T L, Miezynskakurtycz J, Hodson J, et al. Long-term

- corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease[J]. *Liver Transplantation*, 2016, 22(1): 34-41
- [10] Puustinen L, Boyd S, Mustonen H, et al. Prognostic value of clinical variables and liver histology for development of fibrosis and cirrhosis in autoimmune hepatitis [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2017, 52(3): 321-327
- [11] Jensen P, Egeberg A, Gislason G, et al. Increased risk of autoimmune hepatitis in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2016, 136(7): 1515-1517
- [12] Al T H, Hanounch M A, Hanounch I, et al. The use of tacrolimus in refractory autoimmune hepatitis in children and adults: a single center experience[J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2016, 52(2): 157-158
- [13] Villalta D, Girolami E, Alessio M G, et al. Autoantibody Profiling in a Cohort of Pediatric and Adult Patients With Autoimmune Hepatitis [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2016, 30(1): 41-46
- [14] Toh B. Diagnostic autoantibodies for autoimmune liver diseases[J]. *Clin Transl Immunology*, 2017, 6(5): e139
- [15] Luo W, Ma L, Wen Q, et al. Concurrence of recurrent Wells syndrome and flares of systemic lupus erythematosus [J]. *Dermatologica Sinica*, 2016, 34(1): 56-57
- [16] Edelstein M, Pimkin M, Palagin, et al. Prevalence and Molecular Epidemiology of CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamases. Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian Hospital [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47(12): 3724-3732
- [17] Peng X G, Li Y Y, Chen H T, et al. Evolution of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune liver disease [J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2017, 14(2): 1487-1490
- [18] Łapiński T W, Rogalskapłońska M, Parfieniukowerda A, et al. The occurrence of autoantibodies in patients with chronic HCV infection, including patients dialyzed and after kidney transplantation [J]. *Clinical & Experimental Hepatology*, 2016, 2(4): 161
- [19] Toh B. Diagnostic autoantibodies for autoimmune liver diseases[J]. *Clin Transl Immunology*, 2017, 6(5): e139
- [20] Luo W, Ma L, Wen Q, et al. Concurrence of recurrent Wells syndrome and flares of systemic lupus erythematosus [J]. *Dermatologica Sinica*, 2016, 34(1): 56-57
- [21] Muratori P, Lalanne C, Barbato E, et al. Features and Progression of Asymptomatic Autoimmune Hepatitis in Italy [J]. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*, 2016, 14(1): 139-146
- [22] Akande K O, Akere A, Otegbayo J A, et al. Accuracy of non-endoscopic predictors of oesophageal varices in liver cirrhosis using platelet count, splenic size and portal vein diameter [J]. *African Journal of Medicine & Medical Sciences*, 2016, 45(3): 243
- [23] Jiao X, Kirsten K, Neumann A M, et al. Low-temperature leaf photosynthesis of *Amisancanthus* germplasm collection correlates positively to shoot growth rate and specific leaf area [J]. *Annals of Botany*, 2016, 117(7): 1229-1239
- [24] Weiler-Normann C, Marchenko N, Hartl J, et al. Klinische Signifikanz von SLA/LP Autoantikörpern in Patienten mit Primär biliärer Cholangitis[J]. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, 2016, 54(8)
- [25] Villalta D, Girolami E, Alessio M G, et al. Autoantibody Profiling in a Cohort of Pediatric and Adult Patients With Autoimmune Hepatitis [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2016, 30(1): 41-46
- [26] Rathor N, Khillan V, Sarin S K. Strongyloides stercoralis hyperinfection in patient with autoimmune hepatitis and purpura fulminans [J]. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 2016, 20(1): 52-54
- [27] Renand A P, Judor J P, Aublé H, et al. Exhaustive blood immune phenotype of patients with autoimmune hepatitis [J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 66(1): S367-S368
- [28] Ferreira M, Gonçalves C, Nobre S, et al. Diagnosis of autoimmune sclerosing cholangitis in children with autoimmune hepatitis [J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 66(1): S360
- [29] Nakanuma Y, Ishizu Y, Zen Y, et al. Histopathology of IgG4-Related Autoimmune Hepatitis and IgG4-Related Hepatopathy in IgG4-Related Disease[J]. *Seminars in Liver Disease*, 2016, 36(03): 229-241
- [30] Duc P H, Kido T, Dung M H, et al. A 28-year observational study of urinary cadmium and $\beta 2$ -microglobulin concentrations in inhabitants in cadmium-polluted areas in Japan [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2016, 36(12): 1622-1628

(上接第 4377 页)

- [15] Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, et al. Assessment of myocardial ischemia and viability using cardiac magnetic resonance [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2009, 6(3): 142-153
- [16] Arai AE. Magnetic resonance imaging for area at risk, myocardial infarction, and myocardial salvage [J]. *Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2011, 16(3-4): 313-320
- [17] Patel P, Ivanov A, Ramasubbu K. Myocardial Viability and Revascularization: Current Understanding and Future Directions[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(6): 32
- [18] Jimenez Juan L, A M Crean, B J Wintersperger, et al. Late gadolinium enhancement imaging in assessment of myocardial viability: techniques and clinical applications [J]. *Radiol Clin North Am*, 2015, 53(2): 397-411