

多项血清自身免疫抗体及红细胞分布宽度对 自身免疫性肝炎鉴别诊断价值分析

谭洪辉¹, 邱振华¹, 萧飞², 龙则平¹

(1. 高州市人民医院检验科, 广东高州 525200; 2. 茂名市人民医院检验科, 广东茂名 525000)

摘要: 目的 探讨联合检测多项血清自身免疫抗体及红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW) 对自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 鉴别诊断价值。方法 检测 73 例 AIH 组、80 例病毒性肝炎 (viral hepatitis, VH 组) 和 80 例对照的血细胞检测和 4 项自身免疫抗体 [包括抗肝特异性胞浆抗原 I 型抗体 (anti hepatospecific cytoplasmic antigen type I antibody, LC1), 抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA), 抗平滑肌抗体 (anti smooth muscle antibody, ASMA) 和抗可溶性肝抗原 / 抗肝胰抗原抗体 (anti soluble liver antigen / anti hepatopancreas antigen antibody, SLA/LP)], 比较三组 4 项自身抗体的阳性率及 RDW 水平差异, 并分析三组 ANA 抗体滴度及核型。结果 AIH 患者 4 项自身免疫抗体阳性率分别为 LC 12.7%, ANA 64.4%, ASMA 58.9% 和 SLA/LP 27.4%, 其中 ANA, ASMA, SLA/LP 与非 AIH 患者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); AIH 患者中 ANA 以高滴度 ($\geq 1:320$) 核颗粒型和核均质型为主, 与非 AIH 患者比较滴度 ($\geq 1:320$) 及核型 (核颗粒型和核均质型) 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); AIH 组患者 RDW 水平为 $14.65\% \pm 2.01\%$, 与非 AIH 患者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 4 项血清自身免疫抗体及 RDW 联合检测对 AIH 具有鉴别诊断价值。

关键词: 自身免疫抗体; 红细胞分布宽度; 鉴别诊断; 自身免疫性肝炎

中图分类号: R575.1; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 02-028-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.02.009

Value of Multiple Serum Autoantibodies and Red Blood Cell Distribution Width in Differential Diagnosis of Autoimmune Hepatitis

TAN Hong-hui¹, QIU Zhen-hua², XIAO Fei², LONG Ze-ping¹

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Gaozhou City, Guangdong Gaozhou 525200, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Maoming People's Hospital, Guangdong Maoming 525000, China)

Abstract: **Objective** To explore the value of multiple serum autoantibodies and red blood cell distribution width (RDW) in the differential diagnosis of autoimmune hepatitis (AIH). **Methods** The blood routine and four autoantibodies of 73 patients with AIH, 80 patients with viral hepatitis (VH) and 80 healthy patients were detected, compared the positive rate of four autoantibodies and RDW level in three groups, analyzed the titers and karyotypes of three groups of ANA antibodies. **Results** The positive rates of four autoimmune antibodies in AIH patients were LC1 2.7%, ANA 64.4%, ASMA 58.9% and SLA / LP 27.4%, and there were significant differences in ANA, ASMA and SLA / LP compare with non AIH patients ($P < 0.05$). ANA in AIH patients was mainly high titer ($\geq 1:320$) nuclear granule type and nuclear homogeneous type, and there were significant differences in titer ($\geq 1:320$) and karyotype (nuclear particle type and nuclear homogeneous type) between the two groups ($P < 0.05$). The RDW level of AIH group was $14.65\% \pm 2.01\%$, which was significantly different from that of non AIH group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of four autoantibodies and RDW is valuable for the differential diagnosis of AIH.

Keywords: autoimmune antibody; red blood cell distribution width; differential diagnosis; autoimmune hepatitis

自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 是一种出现氨基转移酶升高, 高水平 γ -球蛋白及高浓度循环自身抗体, 以肝门静脉淋巴细胞浸润以及肝脏纤维化为病理特征, 以女性为多发的慢性、进行性肝脏坏死性炎症^[1-3]。AIH 发病机制现尚未

明确, 目前研究推测是一种由免疫、遗传、环境等多种因素间相互作用引起的慢性肝脏炎症性疾病^[4-5]。研究发现, AIH 通常起病隐匿, 在临床症状上类似普通病毒性肝炎, 但两者治疗方式不同。长期得不到正确治疗的 AIH 患者的肝脏慢性炎症可

基金项目: 广东省茂名市科学技术计划项目 (编号: 2017173)。

作者简介: 谭洪辉 (1984-), 男, 学士学位, 副主任技师, 研究方向为临床检验, E-mail: thh3136@163.com。

通信作者: 萧飞, 副主任技师, E-mail: 499569411@qq.com。

发展为肝衰竭^[6],因而AIH若能得到早期鉴别诊断,正确治疗,对控制AIH发展及预后具有重要意义^[7]。过去的AIH研究,主要是分析患者肝功能和自身免疫抗体,本课题研究主要尝试对慢性肝炎症状的患者在已进行自身免疫抗体分析的基础上,再联合分析红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)水平,探讨RDW及免疫抗体AIH鉴别诊断价值。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 AIH组选自2015年1月~2019年10月在高州市人民医院住院的被诊断为AIH的患者73例(所选AIH病例均肝炎病毒标志阴性,诊断符合AIH相关指南^[8]),其中男性13例,女性60例,年龄 61.24 ± 13.05 岁。病毒性肝炎(viral hepatitis, VH)组选自同时期收治的慢性病毒性肝炎患者80例,包括慢性乙肝40例和慢性丙肝40例,其中男性15例,女性65例,年龄 60.14 ± 14.25 岁。对照组选自同期健康体检者80例(所选对照组肝功能正常,肝炎病毒标志阴性,无自身免疫性疾病),其中男性15例,女性65例,年龄 60.56 ± 10.45 岁,三组研究对象的年龄、性别和血红蛋白含量无差异,具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 仪器和试剂 血细胞检测采用希森美康XT-4000i全自动血细胞分析仪及配套试剂进行检测。肝功能采用日立7602全自动生化分析仪及美康生物生化试剂进行检测。自身免疫抗体的检测仪器及试剂盒均购自德国EUROMMUN医学诊断公司。

1.3 检测方法 所选研究对象均进行血细胞检测,肝功能和四项自身免疫抗体(包括抗肝特异性胞浆抗原I型抗体(anti hepatospecific cytoplasmic antigen type I antibody, LCI),抗核抗体(antinuclear antibody ANA),抗平滑肌抗体(anti smooth muscle antibody, ASMA),抗可溶性肝抗原/抗肝胰抗原抗体(anti soluble liver antigen/anti hepatopancreas antigen antibody, SLA/LP)检测。LCI和SLA/LP应用免疫印迹法进行测定,结果在EUROlineScan分析软件中读取,以半定量(+)为阳性。ANA和ASMA采用间接免疫荧光法进行测定,血清以1:100, 1:320, 1:1 000用稀释液进行倍比稀释,检测结果通过荧光显微镜进行观察判断。抗体滴度以 $\geq 1:100$ 为阳性,抗体核型根据组织或细胞内出现特征性绿色荧光进行判断。

1.4 统计学分析 采用SPSS软件进行统计学分析。计数资料以例数及检出率 $[n(\%)]$ 表示,采用 $R \times C$ 表 χ^2 检验。用K-S检验检验计量资料的

正态性,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间差异采用Mann-Whitney U 秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象四项自身免疫抗体检测结果比较 见表1。AIH组四项自身免疫抗体检出率均高于非AIH组,其中ANA, ASMA和SLA/LP三项组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 四项自身抗体阳性率比较 $[n(\%)]$

项目	AIH组 (n=73)	VH组 (n=80)	对照组 (n=80)	χ^2	P
LCI	2(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	2.22*, 2.22*	0.14
ANA	47(64.4)	7(8.8)	2(2.5)	95.65	0.00
ASMA	43(58.9)	3(3.8)	0(0.0)	103.25	0.00
SLA/LP	20(27.4)	0(0.0)	0(0.0)	47.95	0.00

注: *为AIH组 vs VH组; *为AIH组 vs 对照组(频数太小,对样本构成比进行两两比较)。

2.2 三组研究对象ANA抗体滴度检出率比较 见表2。对照组和病毒肝炎组均以低滴度($\leq 1:100$)为主,而AIH组则以高滴度($\geq 1:320$)为主,三组对象高滴度($\geq 1:320$)ANA检出率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 ANA滴度检出率比较 $[n(\%)]$

ANA滴度	AIH组 (n=73)	VH组 (n=80)	对照组 (n=80)	χ^2	P
<1:100	26(35.6)	73(91.3)	78(97.5)	95.65	0.00
1:100	5(6.8)	5(6.3)	2(2.5)	1.78	0.41
1:320	15(20.5)	2(2.5)	0(0.0)	27.97	0.00
$\geq 1:1000$	27(37.0)	0(0.0)	0(0.0)	66.93	0.00

2.3 三组研究对象ANA抗体核型检出率比较 见表3。三组患者ANA抗体核颗粒型和核均质型差异有统计学意义($P < 0.05$),而核仁型和胞浆型差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 ANA核型检出率比较 $[n(\%)]$

ANA核型	AIH组 (n=47)	VH组 (n=7)	对照组 (n=2)	χ^2	P
核颗粒型	4(8.5)	5(71.4)	1(50.0)	17.90	0.00
核均质型	31(66.0)	1(14.3)	1(50.0)	6.79	0.03
核仁型	8(17.0)	1(14.3)	0(0.0)	0.03*/0.41*	0.86*/0.52*
胞浆型	4(8.5)	0(0.0)	0(0.0)	0.64*/0.19*	0.42*/0.67*

注: *为AIH组 vs VH组; *为AIH组 vs 对照组(频数太小,对样本构成比进行两两比较)。

2.4 三组研究对象Hb及RDW检测水平比较 见表4。三组对象Hb差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。AIH组患者与非AIH组患者RDW差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表4 Hb及RDW检测水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	AIH组 (n=73)	VH组 (n=80)	对照组 (n=80)	F	P
Hb(g/L)	119.18 ± 15.83	121.36 ± 16.56	123.79 ± 15.37	1.60	0.20
RDW(%)	14.65 ± 2.01	13.15 ± 1.18	11.95 ± 0.46	76.74	0.00

3 讨论

AIH疾病呈慢性炎症进程,通常发病隐匿,大部分AIH早期缺乏特异性临床症状,AIH的临床诊断和治疗仍然面临巨大挑战^[9]。目前未完全明了AIH发病机制,但免疫耐受机制失衡,过度自身免疫反应在其发病中作用已日渐明确^[2],AIH患者血清中出现多种高水平的自身抗体^[10]引起机体过度的自身免疫反应,肝脏免疫平衡被打破,多种免疫细胞、免疫分子被激活,各类炎症细胞和趋化因子释放至肝脏^[11-12]引起免疫性肝损伤,导致自身免疫性肝炎。

AIH患者出现自身免疫抗体是其一个显著临床特征^[13],LC1,ANA,ASMA和SLA/LP均是AIH的主要自身抗体^[10],但和其他自身免疫疾病一样,AIH靠单一自身抗体检测,无法兼顾敏感度和特异度。四项自身抗体联合检测,敏感度和特异度能较好互补,可以较好地诊断AIH与非AIH。其中ANA作为一种无器官种属特异性的自身抗体,在非自身免疫疾病患者和健康人群也能被检测出,但AIH与非AIH两者ANA滴度及核型检出率有统计学差异,分析ANA的滴度和核型可以作为鉴别AIH和非AIH的重要指标。

近年来,RDW作为红细胞形态参数,被认为是一种炎症指标,可用于指征机体系统性炎症状态^[14]。其水平的升高与许多疾病的炎症水平呈正相关^[15]。RDW也被应用于自身免疫性疾病中,可反映机体炎症和贫血情况,可监测疾病的发生及病情的活动^[16]。AIH作为一种慢性炎症进程疾病^[9],肝功能受损及机体炎症状态导致造血功能低下,同时肝脏储备功能差,原材料缺乏使血细胞成熟障碍,生成大量不成熟的小体积红细胞^[1],使RDW明显升高,因此RDW对AIH具有潜在的鉴别诊断或预后价值。

综上所述,ANA,ASMA,SLA/LP和LC1 4项自身抗体及RDW联合检测,分析四项自身免疫抗体检出率并分析ANA抗体滴度及核型,同时分析RDW水平,对AIH具有鉴别诊断价值。

参考文献:

- [1] 曾婷婷,谭立明,田永建,等.红细胞分布宽度及平均血小板体积对自身免疫性肝炎肝硬化的预测与诊断价值[J].解放军医学杂志,2018,43(12):1039-1043.
ZENG Tingting, TAN Liming, TIAN Yongjian.

Predictive and diagnostic value of red blood cell distribution width and mean platelet volume in autoimmune hepatitis related cirrhosis [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2018, 43(12): 1039-1043.

- [2] CZAJA A J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions[J]. Gut and Liver, 2016, 10(2): 177-203.
- [3] SAHEBJAM F, VIERLING J M. Autoimmune hepatitis[J]. Frontiers of Medicine, 2015, 9(2): 187-219.
- [4] UMEMURA T, OTA M. Genetic factors affect the etiology, clinical characteristics and outcome of autoimmune hepatitis[J]. Clinical Journal of Gastroenterology, 2015, 8(6): 360-366.
- [5] CHRISTEN U, HINTERMANN E. Pathogen infection as a possible cause for autoimmune hepatitis[J]. International Reviews of Immunology, 2014, 33(4): 296-313.
- [6] CZAJA A J. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(10): 2515-2532.
- [7] 尧颖,朱莹.自身免疫性肝病相关自身抗体的研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(10):1188-1191.
YAO Ying, ZHU Xuan. Research progress of autoantibodies related to autoimmune liver disease [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2019, 28(10): 1188-1191.
- [8] 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].中华肝脏病杂志,2016,24(1):23-35.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Chinese consensus on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2015) [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2016, 24(1): 23-35.
- [9] 马雄.自身免疫性肝病的诊治:从共识到指南[J].中华肝脏病杂志,2016,24(1):3-4.
MA Xiong. The management of autoimmune liver diseases: from the consensus to the guideline [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2016, 24(1): 3-4.
- [10] BERETTA-PICCOLI B T, MIELI-VERGANI G, VERGANI D. Autoimmune hepatitis: standard treatment and systematic review of alternative treatments[J]. World Journal of Gastroenterology, 2017, 23(33): 6030-6048.
- [11] 李可英,刘英,周永芹.自身免疫性肝炎的相关免疫病理机制[J].生命的化学,2018,38(4):534-542.
LI Keying, LIU Ying, ZHOU Yongqin. Immunological pathogenesis mechanisms related in autoimmune hepatitis [J]. Chemistry of Life, 2018, 38(4): 534-542.
- [12] 焦国慧,王邦茂,周璐.趋化因子参与自身免疫性肝病发病的研究进展[J].天津医科大学学报,2016,22(4):364-366.
JIAO Guohui, WANG Bangmao, ZHOU Lu. Chemokines involved in the pathogenesis of

- autoimmune liver disease[J]. Journal of Tianjin Medical University, 2016, 22(4): 364-366.
- [13] WANG Qixia, YANG Fan, MIAO Qi, et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review[J]. Journal of Autoimmunity, 2016, 66: 98-107.
- [14] DOĞAN S, ATAKAN N. Red blood cell distribution width is a reliable marker of inflammation in plaque psoriasis[J]. Acta Dermatovenereologica Croatica, 2017, 25(1): 26-31.
- [15] 赵娜, 康利宝. 红细胞分布宽度指标预测骨关节炎炎症进展的临床价值[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 91-95.
- ZHAO Na, KANG Libao. Clinical value of red blood

cell distribution width in predicting inflammatory progression of osteoarthritis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4): 91-95.

- [16] 宋小莉, 苏娟. 红细胞分布宽度在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中国全科医学, 2017, 20(35): 4459-4463, 4469.
- SONG Xiaoli, SU Juan. Recent developments in the value of red blood cell distribution width in autoimmune diseases [J]. Chinese General Practice, 2017, 20(35): 4459-4463, 4469.

收稿日期: 2019-11-11

修回日期: 2020-01-10

(上接 23 页) lncRNA-ATB 表达水平显著高于乳腺良性疾病者和体检健康者, 提示 lncRNA-ATB 可能扮演着癌基因的角色, 检测乳腺癌患者血液中的循环核酸, lncRNA-ATB 可能为乳腺癌辅助诊断的一个潜在的分子标志物。ROC 曲线显示, 以 lncRNA-ATB 相对表达的临床诊断临界值 (cutoff value ≤ 1.104) 用于诊断乳腺癌的灵敏度为 89.2%, 特异度为 67.9%, AUC 为 0.824, 与传统标志物 CA153 的灵敏度仅为 67.6%, 特异度为 91.1%, AUC 为 0.809 相比, 灵敏度有提高, 特异度略低, 但诊断价值较高。进一步通过建立 Logistic 回归模型, 模型中的概率值来拟合联合检测的 ROC 曲线显示, 联合检测的灵敏度提高至 83.8%, 特异度为 80.4%, AUC 为 0.876。联合检测诊断乳腺癌的效能优于单独检测, 联合诊断可提高诊断的准确性, 但要注意假阳性问题。

综上所述, lncRNA-ATB 在乳腺癌患者血清中呈现高表达, 在乳腺癌诊断中敏感度高, 与传统标志物 CA153 联合检测弥补了单一指标检测的不足, 可考虑为乳腺癌辅助诊断的一种潜在生物学标志物用于临床, 以减少漏诊。不足之处在于本研究纳入的病例数有限, 诊断价值仍需大样本进一步验证, 缺少对乳腺癌术前、术后的比较、与临床病理特征的相关性及治疗疗效的观察等方面的研究, 在后续工作中将通过随访、功能研究等进一步验证 lncRNA-ATB 的临床应用价值。

参考文献:

- [1] 万军. 血清肿瘤标志物 CA153, CA125, CEA 和 HER-2 联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 119-121.
- WAN Jun. Value of combined detection of tumor markers CA153, CA125, CEA and HER-2 in the diagnosis of breast cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 119-121.
- [2] 洪宏, 袁建芬, 喻海忠. 血清 miR-765 和 CA153 联合检测对乳腺癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志,

2018, 33(3): 92-94.

HONG Hong, YUAN Janfen, YU Haizhong. Diagnostic value of combined detection of serum miR-765 and CA153 in breast cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(3): 92-94.

- [3] SAHU A, SINGHAL U, CHINNAIYAN A M. Long noncoding RNAs in cancer: from function to translation[J]. Trends in Cancer, 2015, 1(2): 93-109.
- [4] MEHTE S L, KIM T, VEMUGANTI R. Long noncoding RNA FosDT promotes ischemic brain injury by interacting with REST-associated chromatin-modifying proteins [J]. Journal of Neuroscience, 2015, 35(50): 16443-16449.
- [5] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2009, 136(4): 629-641.
- [6] LI Jinglin, LI Zhenglong, ZHENG Wangyang, et al. LncRNA-ATB: an indispensable cancer-related long noncoding RNA[J]. Cell Proliferation, 2017, 50(6): e12381.
- [7] ZHAI Xingquan, XU Wei. Long noncoding RNA ATB promotes proliferation, migration, and invasion in bladder cancer by suppressing microRNA-126. [J]. Oncology Research, 2018, 26(7): 1063-1072.
- [8] ZHENG Xia, LIU Min, SONG Yingchun, et al. Long noncoding RNA-ATB impairs the function of tumor suppressor miR-126-Mediated signals in endometrial cancer for tumor growth and metastasis[J]. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 2019, 34(1): 47-55.
- [9] SONG Chao, XIONG Yunhe, LIAO Wenbiao, et al. Long noncoding RNA ATB participates in the development of renal cell carcinoma by downregulating p53 via binding to DNMT1[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(8): 12910-12917.
- [10] SHI Shengjia, WANG Lijuan, YU Bo, et al. LncRNA-ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(13): 11652-11663.

收稿日期: 2019-11-29

修回日期: 2019-12-2