文章编号:1000-5404(2010)12-1351-03

论著

汉族人群性别差异对Ⅰ型自身免疫性肝炎临床特征的影响

游忠岚,陈 文,卢 苇,但芸婕,邓国宏,毛 青,陈 嵩 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军感染病研究所)

[摘要] **目的** 分析中国汉族人群性别差异对Ⅰ型自身免疫性肝炎(type 1 autoimmune hepatitis,AIH-1)临床特征的影响。**方法** 收集2002年1月至2009年12月确诊的113例(男26例,女87例)中国汉族Ⅰ型自身免疫性肝炎患者肝组织、血清标本,以及人口统计学资料。采用间接免疫荧光法检测血清抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)、抗平滑肌抗体(smooth muscle antibodies, SMA)、Ⅰ型抗肝肾微粒体抗体(liver/kidney microsome type 1, 抗LMK-1)及其他自身抗体,并分析患者肝组织病理学及人口统计学特征。**结果** 男性AIH-1患者肝硬化发生平均年龄为60.62岁,女性患者肝硬化发生平均年龄为47.17岁,两者之间差异有显著统计学意义($t=2.876$,$P=0.007$)。男性与女性AIH患者血清ALT、AST和总胆红素水平,以及在临床表现、ANA和/或SMA阳性率及肝组织病理学方面差异无统计学意义($P>0.05$)。女性AIH-1患者的血清IgG水平明显高于男性患者[(21.86±9.12)g/L *vs* (17.49±8.58) g/L, $t=2.017$, $P=0.046$]。**结论** 汉族女性AIH-1患者肝硬化发生年龄明显低于男性患者,可能与女性患者肝脏反复炎症活动有关。

[关键词] 肝炎,自身免疫性;性别;肝硬化
[中图法分类号] R575.1; R195.4; R363.27 **[文献标志码]** A

Impact of gender difference on clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in Chinese Han

You Zhonglan, Chen Wen, Lu Wei, Dan Yunjie, Deng Guohong, Mao Qing, Chen Song (Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of gender on clinical characteristics in Chinese Han patients with type 1 autoimmune hepatitis. **Methods** As much as 113 Chinese patients diagnosed with definite AIH, who underwent liver biopsy between 2002 and 2009, and had frozen serum samples and clinical data available from the time of biopsy, were selected for this study. The presence of anti-nuclear antibodies (ANA), smooth muscle antibodies (SMA) and liver-kidney microsome type 1 (anti-LKM1) were measured by indirect immunofluorescence assay. All of the liver biopsies were reviewed in a blinded manner by the same expert pathologist. The charts were extensively reviewed for demographic and liver features obtained at the time of the biopsy. Of the 113 patients, 26 were male AIH patients. **Results** Median age at cirrhosis onset was 60.62 years old in men and 47.17 years old in women ($t=2.876$, $P=0.007$). Positivity for ANA, ASMA and anti-LKM1 did not differ between the 2 groups. There was no significant difference in clinical manifestations at presentation. Our analysis indicated that no histopathological class of AIH was predominant in both males and females. Interestingly, the serum immunoglobulin G levels were higher in the female AIH patients compared to the male AIH group (21.86±9.12 *vs* 17.49±8.58 g/L, $t=2.017$, $P=0.046$). In addition, whilst the mean levels of serum aspartate aminotrans ferase, bilirubin and albumin were markedly altered ($P>0.05$), they were comparable between both AIH men and women. **Conclusion** Women with AIH-1 appear to have a younger age of cirrhosis onset, which may relate to repeated prevalence of liver inflammation.

[Key words] hepatitis; autoimmune; gender; liver cirrhosis

Corresponding author: Chen Song, Tel: 86-23-68754475, E-mail: cs196@medmail.com.cn

Ⅰ型自身免疫性肝炎(type 1 Autoimmune hepatitis, AIH-1)是以肝实质进展性炎症反应为特征的肝脏疾病,这类疾病在女性人群中常见[1]。研究[2,3]发现,其他自身免疫性疾病,如多发性硬化、风湿性关节炎的临床表现和转归表现出显著的性别差异。目前,不同人群性别因素对AIH的疾病进程和转归影响的研究

[通信作者] 陈 嵩,电话:(023)68754475, E-mail:cs196@medmail.com.cn

结果存在差别。Czaja 等[4]报道美国 AIH 人群的性别与其疾病进程无关联；Al-Chalabi 等[5]报道欧洲人群中 AIH 男性比女性患者的发病年龄低，复发率高，但生存期更长。基于白种人群与黄种人群遗传背景存在明显差异，中国 AIH 患者的性别与其疾病进程关系仍不清楚。因此，本研究探讨了中国汉族男性与女性 AIH-1 患者的临床表现、免疫学及肝组织病理学差异，以了解汉族人群性别差异对 AIH-1 临床特征的影响。

1 对象与方法

1.1 病例资料

113 例病例均为西南医院 2002 年 1 月至 2009 年 12 月确诊为 AIH 的住院患者，男 26 例，女 87 例。诊断符合 1998 年国际 AIH 小组(International AIH Group，IAIHG)修订的 AIH 诊断标准[6]。

1.2 方法

1.2.1 肝功能检查指标　肝功能检查指标主要包括：血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)，白蛋白(Alb)、球蛋白(Glo)，采用日本日立 7180 自动生化分析仪检测。免疫球蛋白采用美国 Beckman Coulter 公司 Array 360 系统检测，方法为免疫比浊法。

1.2.2 自身抗体的检测　抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗肝肾微粒体抗体(抗 LMK)、抗肝特异性胞质抗原型 1 抗体(抗 LC1)、抗可溶性肝脏抗原抗体(抗 SLA)、抗胃壁抗体(抗 PCA)、抗核糖体抗体(抗 RNP)、抗着丝点抗体(抗 ACA)、抗肝细胞膜抗体(抗 LMA)、抗肝细胞膜特异性脂蛋白抗体(抗 LSP)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗 SSA、抗 SSB、抗 Sm、抗溶酶体抗体、抗高尔基体抗体、抗肌动蛋白抗体、抗波形蛋白抗体、抗 Link18KD 抗体等检测应用间接免疫荧光法和免疫印记法，试剂盒购自德国欧蒙医学实验诊断公司。

1.2.3 肝组织活检　90 例患者进行了肝组织活检(男 20 例，女 70 例)。B 超引导下行肝活检术，活检标本分别用 40 g/L甲醛固定，石蜡包埋，切片做 HE 染色，光镜检查。

Knodell-Ishak 肝组织学评分[7] = 肝组织炎症计分 + 纤维化计分。肝组织炎症评分，0 分：无炎症，1～4 分：微小炎症，5～8分：轻度炎症，9～12 分：中度炎症，13～18 分：重度炎症。纤维化评分，0 分：无纤维化，1 分：门脉区纤维化，2 分：轻微瘢痕形成，3 分：瘢痕超出血管区，4 分：肝硬化。39 例肝组织学显示纤维化和再生小结者诊断肝硬化。

1.2.4 AIH 诊断评分　采用 IAIHG 修订的计分系统(IAIHG 评分)[6]对 113 例 AIH 患者进行评分。

1.3 统计分析

采用 SPSS 10.0 软件包进行统计学处理，各分组所得计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，计量资料用配对 t 检验，计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床表现

在 113 例 AIH 患者中，男性乏力 10 例(38.5%)、纳差 15 例(57.7%)、黄疸9 例(34.6%)及无明显症状 11 例(42.3%)；女性乏力 50 例(57.5%)、纳差 44 例(50.6%)、黄疸 50 例(57.5%)及无明显症状 22 例(25.3%)，男性与女性 AIH 患者年龄、病程、临床症状的差异均无统计学意义($P>0.05$)。男性与女性患者的 IAIHG 计分值间差异有显著统计学意义($t=2.793$，$P=0.005$)。男性与女性患者的肝硬化发生率差异无显著性($P>0.05$)，但女性患者肝硬化发生年龄则显著低于男性患者($t=2.876$，$P=0.007$)。见表 1。

表 1　不同性别 AIH 患者的人口统计学数据、IAIHG 计分及临床资料

临床表现	男性($n=26$)	女性($n=87$)	P 值
初诊年龄(岁)	45.19±18.86	45.12±11.31	0.981
病程(年)	1.69±3.23	2.33±3.49	0.410
IAIHG 计分	13.32±1.79	14.86±2.49	0.005
肝硬化发生率(%)	40.00(8/20)	44.29(31/70)	0.647
肝硬化发生年龄(岁)	60.63±13.58	47.17±11.51	0.007

2.2 实验室检查

男性与女性 AIH 患者在 GGT、ALP、ALT、AST、γ 球蛋白、PT 等方面差异无统计学意义($P>0.05$)，女性 AIH-1 患者的血清 IgG 水平明显高于男性患者($t=2.017$，$P=0.046$)。男性患者血清 SMA、ANA 阳性分别为 4 例(15.38%)、14 例(53.84%)，女性患者分别为 7 例(8.04%)、38 例(43.67%)，两者间比较无显著差异($\chi^2=1.277$ 或 0.268，$P>0.05$)。见表 2。

表 2　不同性别 AIH 患者实验室检查结果比较

实验室检查	男性($n=26$)	女性($n=87$)	P 值
ALT (IU/L)	240.23±401.921	182.73±214.33	0.489
AST (IU/L)	223.15±302.08	230.26±323.39	0.921
ALP(IU/L)	224.15±210.67	290.73±306.73	0.304
Albumin(g/L)	40.95±7.033	38.60±7.06	0.141
Globulin(g/L)	35.46±8.46	34.26±8.03	0.514
Bilirubin (μmol/L)	73.50±86.37	74.78±105.03	0.955
γ-globulin (g/L)	25.88±8.36	25.44±8.53	0.830
IgG (g/L)	21.86±9.12	17.49±8.58	0.046
PT(s)	12.74±1.69	13.32±2.72	0.312
ANA≥1:40(%)	53.84(14/26)	43.67(38/87)	0.361
SMA≥1:40(%)	15.38(4/26)	8.04(7/87)	0.465
ANA+SMA≥1:40(%)	69.23(18/26)	51.72(45/87)	0.115
其他自身免疫性疾病(%)	7.69(2/26)	9.19(8/87)	1.00

2.3 伴发其他自身免疫性疾病情况

26 例男性患者中伴发亚急性甲状腺炎 1 例及糖尿病 1 例；87 例女性患者中有其他自身免疫性疾病 8 例，伴发类风湿性关节炎 5 例，甲状腺炎 1 例，糖尿病 1 例和皮肌炎 1 例，两者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 肝组织病理学

男性与女性 AIH 患者比较，在肝组织炎症分级计分、纤维化分期计分及 Knodell-Ishak 评分的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3　不同性别 AIH 患者的肝组织病理学情况(分)

性别	n	炎症分级	纤维化分期	Knodell-Ishak 评分
男性	20	8.75±2.65	1.15±0.98	9.90±3.43
女性	70	9.44±2.11	1.53±0.95	10.97±2.83
P 值		0.227	0.125	0.159

3 讨论

本研究系统分析性别因素对 AIH-1 临床特征和疾病严重性的影响,最显著的差异是女性患者肝硬化发生年龄明显低于男性。同时,女性患者血清 IgG 水平明显高于男性患者。男性与女性 AIH 患者发病年龄、病程、临床症状及肝组织学评分的差异均无统计学意义。

根据近期研究结果,$CD4^+$ T 细胞在 AIH 的免疫致病机制中起关键作用,$CD8^+$ T 细胞和 γδT 细胞在 AIH 发病过程中也发挥重要作用[8]。病毒感染导致 $CD8^+$ T 细胞激活和细胞介导的细胞毒效应,从而诱发 AIH。在 HLA 易感的宿主,CYP2D6、CYP2A7、ASGP-R 抗原释放或其模拟分子可被巨噬细胞呈递给 $CD4^+$ T 细胞。这些抗原与 T 细胞受体结合,激发 T 细胞增殖[9,10]。后者的细胞凋亡通路或调控机制存在缺陷,导致 T 细胞进一步扩增。这些扩增的 T 细胞分泌大量的炎症前细胞因子,诱导 B 细胞产生自身抗体及直接引起肝细胞溶解。持续的炎症反应最终导致肝纤维化及肝硬化。

多项研究表明,性别差异将影响一些自身免疫性疾病的发生和临床转归。男性多发性硬化患者比女性患者的症状更加严重,而女性风湿性关节炎患者比男性患者的疾病程度更严重[2,3]。性别因素对这些疾病进程影响的机制包括下丘脑-垂体-性腺系统和性激素对机体免疫系统的调节作用。雄激素抑制免疫反应,雌激素则增强免疫反应的作用[11]。雌激素对机体免疫反应还有双重调节作用;例如,妊娠时机体雌激素水平升高,雌激素发挥对炎症作用[12]。然而,有报道妊娠和产后 AIH 的生化指标升高及肝炎活动复发[13]。Al-Chalabi[5] 报道,女性与 AIH-1 发病及其病情严重性有关。本研究结果显示,AIH-1 汉族女性患者肝硬化发生年龄明显低于男性患者,这与女性患者肝脏反复炎症活动有关。最近研究[14]证实,雌激素和孕酮通过调节 IL-6 的信号传导通路和孕酮诱导的抑制因子(progesterone-induced blocking factor , PIBF)生成,诱导 B 细胞和浆细胞合成 IgG 抗体。本研究亦发现女性 AIH-1 患者的血清 IgG 水平明显高于男性患者。由于本研究收集的 AIH-1 病例数较少及仅限于生化指标的观察,雌激素的免疫调节是否参与 AIH 的高免疫球蛋白血症形成,还需扩大病例数及从分子免疫机制方面着手研究。

目前,AIH 的诊断主要采用国际 AIH 小组修订的 IAIHG 评分系统。由于 AIH 患者存在性别差异,IAIHG 评分系统更支持女性 AIH 患者的诊断。本研究发现女性患者 IAIHG 平均计分仅比男性患者高 2 分。如果减去 IAIHG 评分系统中女性增加的 2 分,男性与女性患者的 IAIHG 评分并没有显著差别。因此,有学者认为 IAIHG 评分系统中女性增加 2 分是否有利于诊断 AIH 值得怀疑[15]。我们认为,IAIHG 评分系统中自身抗体、γ 球蛋白、肝组织病理学及除外病毒性肝炎项目的得分可能更符合 AIH 确诊需要。

参考文献:

[1] Manns M P, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy[J]. Hepatology, 2006, 43(2 Suppl 1): S132 - S144.
[2] Oliver J E, Silman A J. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? [J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(5): 252.
[3] Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones, brain damage and clinical course of Multiple Sclerosis[J]. J Neurol Sci, 2009, 286(1/2): 35 - 39.
[4] Czaja A J, Donaldson P T. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(8): 2051 - 2057.
[5] Al-Chalabi T, Underhill J A, Portmann B C, *et al*. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 2008, 48(1): 140 - 147.
[6] Alvarez F, Berg P A, Bianchi F B, *et al*. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 1999, 31(5): 929 - 938.
[7] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, *et al*. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. J Hepatol, 1995, 22(6): 696 - 699.
[8] Ichiki Y, Aoki C A, Bowlus C L, *et al*. T cell immunity in autoimmune hepatitis[J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(5): 315 - 321.
[9] Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C, *et al*. Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview[J]. Eur J Intern Med, 2002, 13(5): 293 - 303.
[10] Muratori L, Parola M, Ripalti A, *et al*. Liver/kidney microsomal antibody type 1 targets CYP2D6 on hepatocyte plasma membrane[J]. Gut, 2000, 46(4): 553 - 561.
[11] Tanriverdi F, Silveira L F, MacColl G S, *et al*. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity[J]. J Endocrinol, 2003, 176(3): 293 - 304.
[12] Straub R H. The complex role of estrogens in inflammation[J]. Endocr Rev, 2007, 28(5): 521 - 574.
[13] Schramm C, Herkel J, Beuers U, *et al*. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(3): 556 - 560.
[14] Canellada A, Alvarez I, Berod L, *et al*. Estrogen and progesterone regulate the IL-6 signal transduction pathway in antibody secreting cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2008, 111(3/5): 255 - 261.
[15] Hennes E M, Zeniya M, Czaja A J, *et al*. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2008, 48(1): 169 - 176.

(**收稿**:2010-03-08;**修回**:2010-03-30)
(编辑 吴培红)