维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)01－0116－02

丙型肝炎患者肝特异性自身抗体的研究

陈 瀑

(重庆医科大学临床学院检验科,重庆 400016)

【摘 要】目的:检测丙型肝炎患者血清肝特异性自身抗体并分析其临床意义。方法:以 HEP－2 细胞、猴肝、大鼠胃和大鼠肾组织为抗原,采用间接免疫荧光法对 67 例丙型肝炎患者血清、32 例甲型肝炎、50 例其它疾病和 30 例正常人血清作抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体和抗肝肾微粒体抗体检测。结果:丙型肝炎患者自身抗体总阳性率为 25.4%,均高于其余 3 组对照组($P<0.05$)。自身抗体以低滴度为主,主要为抗核抗体。自身抗体的阳性与患者的性别无关($P>0.05$),与年龄有关($P<0.05$)。结论:HCV 感染能诱导自身免疫反应使患者血清出现多种自身抗体,检测其自身抗体及其滴度对丙型肝炎患者的治疗有一定的参考价值。

【关键词】丙型肝炎;自身免疫;自身抗体

【中国图书分类法分类号】R446.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2004－07－07

Study on liver specific autoantibodies in patients with HCV

CHEN Pu

(*Department of Clinical Laboratory, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the clinical significance of determining serum liver specific autoantibodies in HCV patients. *Methods*: Hep－2 cells, rat liver tissue, rat kidney tissue and rat stomach tissue as substrates forANA, ASMA, AMA and ALKM were detected by indirect immunofluorescence assay in the serum of 67 HCV patients, 32 HAV patients, 50 patients with other diseases and 30 normal subjects. *Results*: The positive rate of autoantibodies in HCV patients were 25.4%, and there was significant difference compared with the other 3 groups($P<0.05$). Low titer of autoantibodies was presented in HCV patients, and most of them were ANA. Autoantibodies were significantly associated with age($P<0.05$), but not with gender($P>0.05$). *Conclusion*: HCV infection can induce autoimmune reactions resulting in production of autoantibodies and its titer is helpful for treatment of HCV patients.

【Key words】Hepatitis C; Autoimmunity; Autoantibodies

丙型肝炎的发病机理目前尚未阐明,但众多研究表明,丙型肝炎病毒感染与自身免疫有关,HCV 感染可通过分子模拟现象激活自身反应性 $CD8^+$ T 细胞,从而导致自身免疫[1],丙肝患者存在明显的自身免疫现象。我们采用间接免疫荧光技术检测了 67 例丙型肝炎患者血清中肝特异性自身抗体:抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗线粒体抗体(AMA)和抗肝肾微粒体抗体(ALKM),证实有多种自身抗体的存在,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

病例组:67 例单纯丙型肝炎患者为我院住院和门诊确诊病例,其中男性 36 例,女性 31 例,年龄 18～57 岁,平均年龄 42 岁,67 例病例均有输血史或输血制品史或吸毒史;对照组:32 例甲型肝炎患者为我院确诊病例,男 18 例,女 14 例,平均年龄 40 岁;50 例其它疾病(包括感冒、高血压、冠心病、糖尿病),男 20 例,女 30 例,平均年龄 45 岁;30 例健康体检者,病毒标志物阴性,且无免疫性疾病史,男性 17 例,女性 13 例,平均年龄 39 岁。组间年龄、性别差异无显著性。

1.2 方法

采用间接免疫荧光法(IIF)检测四种自身抗体,所有试剂由德国欧蒙公司提供,以四种基质(HEP－2 细胞、猴肝、大鼠胃和大鼠肾)制成的生物薄片作为抗原,待测血清自 1:100 起稀释,与基质经温育、洗涤后加入异硫氰酸荧光素标记的羊抗人 IgG,再温育,洗涤后在荧光显微镜下,根据特异的荧光图形判断结果,可观察到抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗线粒体抗体(AMA)和抗肝肾微粒体抗体

作者介绍:陈 瀑(1967－),女,主管技师,主要研究方向:自身免疫性疾病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

(ALKM)。阳性血清分别进行 1:320、1:1000、1:3200 稀释以确定最终滴度。

1.3 统计学处理

采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 IIF 法检测 67 例丙型肝炎患者血清自身抗体结果见表 1。

67 丙型肝炎患者血清中检测出 ANA、ASMA 和 AMA,同一患者此 3 种抗体无重叠出现,未检测出 ALKM。对照组中检测出 2 例 ANA。丙肝患者组自身抗体总的阳性率为 25.4%,分别高于 3 组对照组($P<0.05$)。其中 ANA 阳性率为 14.9%,ASMA 阳性率为 7.5%,AMA 阳性率为 3.0%,以 ANA 最为常见,其次为 ASMA。

2.2 17 例自身抗体阳性的丙型肝炎患者滴度分布情况以低滴度为主,高滴度少见,见表 2。

2.3 性别、年龄对自身抗体阳性率的影响分析

男性患者和女性患者自身抗体阳性率分别为 22.2%(8/36)和 29.0%(9/31),两者自身抗体总的阳性率无显著性差异($\chi^2=0.41, P>0.05$)。比较 40 岁及以上组和 40 岁以下组丙肝患者自身抗体阳性率,40 岁及以上组阳性率为 35.1%(13/37),40 岁以下组阳性率为 13.3%(4/30),两组自身抗体阳性率有显著性差异($\chi^2=4.16, P<0.05$)。

表 1 各组患者血清自身抗体的检测结果

组 别	例数	阳性例数	ANA	ASMA	AMA	ALKM
丙型肝炎组	67	17	10	5	2	0
甲型肝炎组	30	0	0	0	0	0
其它疾病组	50	1	1	0	0	0
健康对照组	30	1	1	0	0	0

表 2 17 例自身抗体阳性的丙型肝炎患者滴度分布

组 别	阳性例数	1:100	1:320	1:1000
丙型肝炎组	17	13	3	1
其它疾病组	1	1	0	0
健康对照组	1	1	0	0

3 讨 论

HCV 感染与自身免疫的关系受到众多学者的关注,多项研究表明[2]HCV 感染后的肝组织损伤并非 HCV 在肝细胞内复制繁殖直接作用的结果,而是机体一系列免疫反应造成肝细胞的病理免疫损伤,这种免疫损伤包括细胞介导的免疫损伤、免疫复合物引起的免疫损伤及自身免疫反应引起的免疫损伤,自身免疫是针对自身成份的抗体或细胞性免疫反应,是机体对自身组织成份的免疫应答过于亢进的表现。国外学者近年发现 HCV 感染存在各种自身免疫现象,主要表现为血清中检测出各种自身抗体。我们选取 4 种与自身免疫性肝脏疾病有关的自身抗体进行检测,证实丙型肝炎患者肝脏存在自身免疫现象。

我们对 67 例丙型肝炎患者进行抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗线粒体抗体(AMA)和抗肝肾微粒体抗体(ALKM)的检测,证实了丙型肝炎患者体内存在多种自身抗体,4 种抗体总阳性率为 25.4%,其中 ANA 阳性率为 14.9%,ASMA 阳性率为 7.5%,AMA 阳性率为 3.0%,未检测出 ALKM。丙型肝炎患者自身抗体阳性率均高于甲型肝炎、其它疾病和健康人对照组($P<0.05$),提示 HCV 感染可能引发自身免疫紊乱,产生自身抗体。本研究丙型肝炎自身抗体的阳性率均低于国外文献资料报道[3,4],这可能与患者的种族差异有关。检测中发现:抗体多以低滴度出现,一般认为,多数自身抗体在低滴度时,是自身免疫反应或疾病的标志,不直接影响免疫系统功能,在高滴度时才与自身免疫性疾病密切相关[5],17 例阳性中有 4 例为较高滴度(≥1:320),2 例为 ANA,1 例为 ASMA,1 例为 AMA。高滴度的 ANA、ASMA、AMA 和 ALKM 通常被认为是自身免疫性肝脏疾病的标志性抗体,我们检测中所发现这 4 例较高滴度抗体的产生是由病毒感染过程中的自身免疫反应所导致的,还是可能合并有自身免疫性肝脏疾病? 或者两者是否存在某种联系值得做进一步研究。在丙型肝炎的治疗中,干扰素已被公认为抗病毒治疗的有效药物,但干扰素抗病毒治疗可诱导或增强自身免疫,若存在高滴度自身抗体时,用干扰素治疗就会使病情恶化,而激素类可治疗自身免疫性疾病,但使病毒复制增强,因此有 HCV 感染及有自身免疫现象特别是存在较高滴度自身抗体的患者,如何选择治疗方案成为关键问题。我们认为在对丙型肝炎患者进行治疗过程中,进行自身抗体的检测以及滴度的监测对治疗方案作出必要的调整有一定的临床价值。

通过比较不同年龄和不同性别患者自身抗体阳性率,发现男女患者的阳性率在统计学上无差异,说明它们的产生直接与感染 HCV 相关,(下转第 135 页)

维普资讯 http://www.cqvip.co

哮喘能显著改善患儿的 PEFam 及临床症状，是最佳的哮喘长期防治方案。因其是复合制剂，可等比均匀地沉积在气道，发挥两者的协同效，疗效可能更加显著。副反应少，临床应用安全。该药使用方便，简化用药，提高了依从性。我们认为沙美特罗替沙卡松粉防治儿童哮喘，能很好地达到 GINA 制定的哮喘控制目标，应用前景广阔。

参 考 文 献

[1] 全国儿科哮喘防治协作组. 儿童哮喘防治常规[J]. 中华儿科杂志，1998；36(12)：747－751.

[2] WHO/NHLBI Workshop Report. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention [J]. National Heart, Ltmg and Blood Institutes, 2002：1－176 [619 references].

[3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案)[J]. 中华结核与呼吸杂志，2003；26(3)：132－140.

[4] Bames, Peter J. DM, DSc, FRCP. Efficacy of inhaled corticosteroids masthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 1998；102(4 part 1)：531－538.

[5] Johnson M. The beta－adrenoceptor[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998；158(5 pt 3)：s146－s153.

[6] Green SA, Spasoff AP, Coleman RA, et al. Sustained activation of a G protein－coupled receptor via "anchored" agonist binding. Molecular location of the salmeterol exosite within the 2adrenergic receptor[J]. J Biol Chem, 1996；271：24029－24035.

[7] Baraniak JN, Ali M, Brody D, et al. Glucocorticoids reduce beta 2－adrenergic receptor function in human nasal mucosa [J]. Am J Respir Crit Care Md, 1997；155：704－710.

[8] Eickelberg O, Roth M, Lorx R, et al. Ligand－mdependent activation of the glucocorticoid receptor by beta 2－ademergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells[J]. J Biol Chem, 1999；274：1005－1010.

[9] Usmani O, Maneechotesuwan K, Adcock IM, et al. Glucocorticoid receptor activition following inhaled fluticasone & salmeterol[J]. Am J Respir Crit Med, 2002；165：A616.

[10] Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, et al. Combined salmeterol 50ug and fluticasone propionate 250ug in the Diskus device for the treatment of asthma[J]. Am J Respir Crite Care Med, 2000；161：527－534.

[11] Kavum M, Melamed J, Gross G, et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new poeder inhalation device for the treatment of asthma：a randomized, double－blind, placebo－controlled trial[J]. J Allergy Clm Inmunol, 2002；105 (pt 1)：1108－1116.

[12] Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100μg) in combination in a Diskus™ inhaler(Seretide TM) IS effective and safe in children with asthma[J]. Pediatr Pulmonol, 2000；30：97－105.

[13] 钟韩荣，余晓娟，于声华，等. 舒利迭治疗儿童中重度哮喘的疗效观察[J]. 中华临床医药，2003；4(17)：83－84.

[14] 腾丽珍，鞠忠玲，许志红. 舒利迭治疗儿童重症哮喘的临床研究[J]. 广东药学，2003；13(3)：42－44.

(上接第 117 页)

而与男女性别间的免疫差异无关，40 岁以上组阳性率高于 40 岁以下组，可能与病程和年长者有更明显的慢性趋势有关，有待作进一步的研究。

参 考 文 献

[1] Kammer AR, Van der Burg SH, Grabscheid B, et al. Molecular mimicry of human cytochrome P450 by hepatitis C virus at the level of cytotoxic T cell recognition[J]. J Exp Med, 1999；190(2)：169－176.

[2] 刘文恩，谭德明，张 铮. 丙型肝炎与自身免疫[J]. 国外医学. 生理. 病理科学与临床分册，2000；20(4)：321－323.

[3] Vella FS, Orlando P, Attanasi F, et al. Autoantibodies in chronic hepatitis C. Markers of autoimmunity or non－specific events? [J]. Recenti Prog Med, 2001；92(2)：107－112.

[4] Squadrito G, Previti M, Lenzi M, et al. High prevalence of non organ specific autoantibodies in hepatitis C virus infected cirrhotic patients from southern Italy[J]. Dig Dis Sci, 2003；48 (2)：349－353.

[5] Naparstek Y, Plotz PH. The role of autoantibodies in autoimmune disease[J]. Annu Rev Immunol, 1993；11：79－104.