

自身免疫性肝病血清学诊断 (ALD)

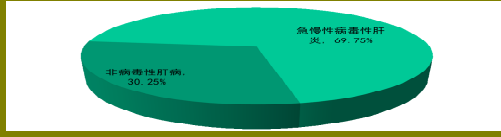
绍兴第六人民医院
许文芳


 绍兴市第六人民医院
The General Hospital of Shaoxing Municipality

流行病学

非病毒性肝病不容小觑

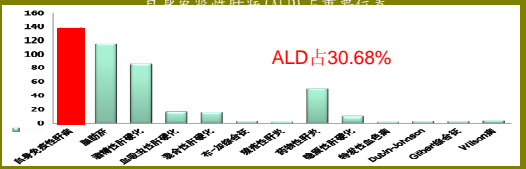
1448例中国军人肝穿病例流行病学的回顾性研究




 绍兴市第六人民医院
The General Hospital of Shaoxing Municipality

流行病学

自身免疫性肝病 (ALD) 上重要位置



ALD占30.68%


 绍兴市第六人民医院
The General Hospital of Shaoxing Municipality

绍兴市第六人民医院肝病统计

“病毒性肝炎1404例，非病毒性肝炎242例”

“酒精性肝炎80例，脂肪肝44例，药物性肝炎39例，自身免疫性肝病30例，混合性肝炎(肝硬化)22例，其它27例”

2011.10-2014.3

 绍兴市第六人民医院
The General Hospital of Shaoxing Municipality

自身免疫性肝病 (ALD)

- 原发性胆汁性肝硬化 (PBC)
- 自身免疫性肝炎 (AIH)
- 原发性硬化性胆管炎 (PSC)
- 重叠综合征

10-20% PBC, 15-20% AIH, 重叠综合征中常重叠的 AIH

 绍兴市第六人民医院
The General Hospital of Shaoxing Municipality

自身免疫性肝病 (ALD)

- 原发性胆汁性肝硬化 (PBC)
- 自身免疫性肝炎 (AIH)
- 原发性硬化性胆管炎 (PSC)

 绍兴市第六人民医院
The General Hospital of Shaoxing Municipality

原发性胆汁性肝硬化 (PBC)

PBC是一种自身免疫性、慢性进行性胆汁淤积性肝病，常见于中年女性，最终可导致肝硬化。

慢性胆汁淤积表现

ALP和GGT升高，高胆血症
 免疫球蛋白水平升高 (主要是IgM，
 AMA (90-95%)、AMA-M2阳性
 肝内胆小管进行性非化脓性炎症
 肉芽肿性破坏，并进行性胆管消失

以前主要在晚期得到诊断（肝硬化）
 直到1985年仍认为PBC无法治疗！

原发性胆汁性肝硬化 (PBC)

- 从AMA阳性，肝功能正常，进展至持续肝功能异常，平均6年；
- 无熊去氧胆酸(UDCA)时代，无症状
- PBC患者平均生存期16年，有症状PBC患者中位生存期为5-8年
- 熊去氧胆酸可以显著改善生化指标



2019年美国肝病学会 (AASLD) 关于PBC 诊断建议

- 在化验检查提示淤胆，特别是ALP升高；
- 组织学有非化脓性破坏性胆管炎和小叶间胆管破坏，有二项阳性可诊断为PBC。

Linder KD, Goehris ME, Poynon K, et al. American Association for Study of Liver Diseases. Primary Biliary cirrhosis. Hepatology. 2009;50: 201-208.

2019年美国肝病学会 (AASLD) 关于PBC 诊断建议

- 肝功异常(肝酶促ALP升高超过6个月)且血清AMA (滴度≥1:40)即可确诊。
- 肝活检时诊断非必须，组织学上特征性胆管破坏可协助诊断。
- 偶访见ALP正常但AMA(+)者很有可能发展为PBC。

鉴别诊断：药物引起的胆汁淤积，胆道阻塞、糖尿病、ATII、PBC 等，同时排除病毒性肝炎。

PBC 中的自身抗体

自身抗体	患病率
AMA	35-95%
AMA M2	95%
AMA M4 (sulfite oxidase)	up to 55%
AMA M8	up to 55%
AMA M9 (glycogen phosphor ylase)	35-85%
AMA M10 (Sp100, SUMO1/2, PML)	30%
AMA M11 (gp210, p62)	20-30%
AMA M12 (lamin, -B receptor)	2%

AMA 亚型

PBC 相关的亚型: M2, M4, M8⁺, M9

- M9 + (IgM, 早期诊断, 只有 HEp-2 细胞阳性)
- M2 + M4 + (进展缓慢, 预后良好)
- M2 + M4 + M8⁺ (活动期, 预后不好)

要找出PBC？
用GPS精准定位！

自身抗体		临床意义			
		诊断	活动度	监测	疗效
AMA	M2	✓	×	-	×
	PMI	✓	✓	-	✓
ANA	gp210	✓	✓	✓	✓
	Sp100	✓	✓	-	✓

中山大学第六人民医院
The General Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine

条带印迹法：9种抗原可鉴别诊断PBC

血清命中率高达94%

Collective	n	Autoantibody prevalence							At least one of all
		AMA-M2	M2-3E (PBC)	AMA-M2 and/or M2-3E	Sp100	PML	Sp100 and/or PML	gp210	
PBC	170	138 (81%)	146 (86%)	150 (88%)	95 (21%)	22 (13%)	40 (24%)	45 (26%)	159 (94%)
AIH	49	4 (8%)	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	9 (18%)
HBV or HCV	200	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1%)
Blood donors	50	0	0	0	0	0	0	0	0

中山大学第六人民医院
The General Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine

自身抗体检测在流行病学调查中的情况

广州地区的一项研究：
8126例健康体检者中35例AMA阳性（4.3%），79例AMA阳性（9.3%）。

根据每年进行健康体检者推测，我国南方PBC的发病率为492/百万，40岁以上妇女中PBC发病率为1558/百万。

AMA可在PBC患者任何临床表现和肝功能异常出现前10年甚至更早存在于患者体内

World J Gastroenterol. 2010;31

中山大学第六人民医院
The General Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine

PBC患者出现以下抗体
很可能合并其他自身免疫疾病

- Anti-dsDNA 见于SLE, 提示AIH/PBC 重叠综合征
- Anti-SB 是SLE 高及特异的自身抗体
- Anti-SSA/SSB 是SS和SLE最常见的，提示PBC患者可能合并SS。
- Anti-SMA AIH常见，潜在提示PBC/AIH重叠综合征
- Anti-SLA 提示PBC/AIH重叠综合征

中山大学第六人民医院
The General Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine

小结：PBC患者自身抗体的检测意义

- ✓ 疾病诊断价值
- ✓ 疾病预测、发生发展
- ✓ 流行病学指标
- ✓ 与疾病活动程度有关
- ✓ 提示合并其他自身免疫性疾病

中山大学第六人民医院
The General Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine

自身免疫性肝病 (ALD)

- 原发性胆汁性肝硬化 (PBC)
- 自身免疫性肝炎 (AIH)
- 原发性硬化性胆管炎 (PSC)

中山大学第六人民医院
The General Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine

自身免疫性肝炎 (AIH)

AIH 是一种以自身免疫性肝细胞损伤为特征的慢性疾病

- ① 未经治疗时死亡率高 (50% 5 年内), 很快发展成肝硬化 (20% 患者在诊断时已经是肝硬化)
- ② 早期、低剂量终生免疫治疗可达正常寿命
- ③ 50% 患者伴有其他自身免疫性疾病 (甲状腺疾病、滑膜炎、自身免疫性脑炎)

安徽中医药大学附属医院

AIH 的诊断

历史

- “界面性肝炎”, 伴有淋巴细胞和度细胞浸润的坏死

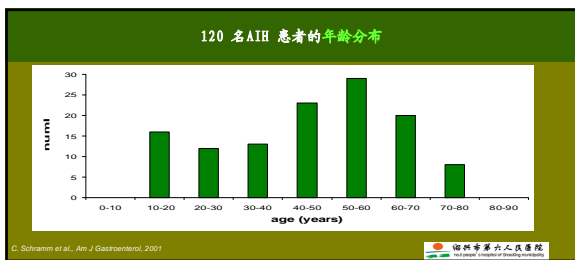
实验室检查

- 血清转氨酶和胆红素升高
- 免疫球蛋白水平升高 (主要是IgG)
- >90% 患者可检测到自身抗体

鉴别诊断

- 必须排除其他免疫性肝病 (PBC, PSC) 和慢性肝炎 (e.g. 病毒, 酒精)

安徽中医药大学附属医院



- 1992 初订 1999 修订 2008 年国际自身免疫性肝炎组织 (IAIHG) 诊断评分系统 (Diagnostic Scoring System)
 - 2002 年和 2010 年美国肝病学会制订“AIH 的诊断和管理” AASLD PRACTICE GUIDELINES
- 安徽中医药大学附属医院

AASLD 诊断标准中的各项指标

治疗前总分: 确诊 >15; 疑诊 10-15

指标	分值
ANA, ASMA, AMA	1-2 分
其他自身抗体: 如 p-actin, SLA/LP, LCI, LKM, pANCA	1-2 分
ANA, SMA 或抗 LKM-1	1 分
AMA	1 分

【原因未明】
在病毒感染、使用肝毒药物、饮酒时, 仍未排除 AIH 诊断

安徽中医药大学附属医院

国际 AIH 学组 (IAIHG)

AIH 简化诊断积分系统

变量	标准	分值	备注
ANA/SMA	1:40	1 分	
ANA/SMA	1:80	2 分*	多项抗体阳性, 至少得 2 分*
AKLKM-1	1:40	1 分	
ASLA	阳性	2 分*	
IgG	正常值上限	1 分	
IgG	1.10 倍正常上限	2 分	
肝组织学	符合 AIH	1 分	排除病毒性、酒精性和药物性肝病, 且排除其他原因所致肝病
肝组织学	符合 AIH 表现	2 分	排除病毒性、酒精性和药物性肝病, 且排除其他原因所致肝病
排除病毒性肝炎	是	2 分	
排除病毒性肝炎	否	0 分	
总积分的解释		6 分: AIH 可能	7 分: 确诊 AIH

安徽中医药大学附属医院

AIH 相关自身抗体

Ab 类型	相关 aab	阳性率 (AR)
Type I	ASMA	40-90 %
	ANA	5-70 %
	pANCA Anti-AMA	10-30 %
Type II	Anti-LKM-1	2-4 %
	Anti-LC-1	1-2 %
	Anti-AMA	10-30 %

根据自身抗体组成或单独出现而进行的分型，没有任何临床或治疗意义。

安徽中医药大学

ANA

- 检测: IIF
- 阳性率: 5-70%
- 靶抗原: 多种 (AMA 20%)

安徽中医药大学

ASMA

- 检测: IIF
- 阳性率: 40-90%
- 靶抗原: 多种 (AMA)
- 高滴度AMA 和 ANA 提示 AIH

安徽中医药大学

Anti-LKM

- 检测: IIF, ELISA, Immunoblot (Anti-LKM-1)
- 阳性率: 成人 -1%, 儿童 AIH
- 靶抗原: 细胞色素 P450 2D6
- 两型肝炎也会出现阳性 (1-2%)

安徽中医药大学

Anti-LC-1 (肝细胞溶质抗原1型)

- 检测: (IIFT) ELISA, Immunoblot (Anti-LC-1)
- 阳性率: 1-2%
- 靶抗原: 亚胺甲基转移酶-环化脱氢酶

安徽中医药大学

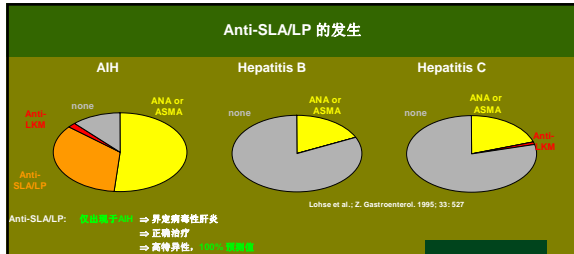
SLA/LP

肝质抗原 LP (Berg, 1981)
可溶性肝抗原 SLA (Manns, 1987)

- 检测: ELISA, Immunoblot
- 阳性率: 10-30%
- 靶抗原: 谷氨酰转氨酶 (ALT)
- 检测方法: (Costa, 2000)
- 适应症: 无法解释的转氨酶升高

Vol. 34, No. 8 August 2003
HEPATOLOGY
L. P. Wies et al.
Molecular Basis of SLA/LP

安徽中医药大学

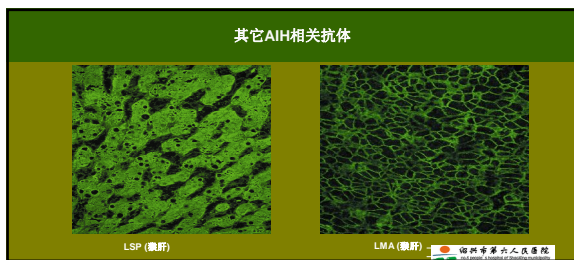


关于抗可溶性肝抗原 (Anti-SLA/LP)

AASLD 指南:

- Anti-SLA and anti-liver-pancreas (anti-LP), 最初认为是AIH两种不同的自身抗体, 后发现有同一靶抗原。
- Anti-SLA曾经作为AIH-3型的标志, 现在放弃, 因大多数与AIH-1或AIH-2同时存在。
- Anti-SLA阳性患者可能 继发于慢性肝炎。
- Anti-SLA阳性者可能 继发于慢性肝炎。

AASLD, AIH Guidelines, Hepatology, 2010.



自身抗体的临床意义

准确寻找AIH, 查抗体, 抗体一歩到位!

英文	中文	临床意义			
		诊断	预后	治疗	鉴别
ANA	抗核抗体	1型	×	√	×
LKM-1	肝-肾微粒体抗体-1	2型	—	√	—
LC-1	抗肝细胞微粒体抗体1型抗体	2型	√	—	—
AMA	核周型抗中性粒细胞胞浆抗体	1型	√	—	√
SMA	平滑肌抗体	1型	×	√	×
SLA/LP	可溶性肝抗原/肝胰抗体	√	√	√	√

上海交通大学医学院

小结: AIH患者自身抗体的检测意义

疾病诊断价值
临床分型指标
提示合并其他自身免疫性疾病
与发病机制有关, 自身抗体靶抗原用于发病机制研究
疾病预测, 发生发展

上海交通大学医学院

- ### 自身免疫性肝病 (ALD)
- 原发性胆汁性肝硬化 (PBC)
 - 自身免疫性肝炎 (AIH)
 - 原发性硬化性胆管炎 (PSC)
- 上海交通大学医学院

原发性硬化性胆管炎 (PSC)

PSC 一种 **罕见且慢性进展** 的纤维化炎症，伴有 **胆汁淤积** 临床表现。

- 患病率: 4-8/100,000
- 发病率: 0.7/100,000/年
- 年轻男性更常见
- 常伴有炎症性结肠炎 (~50%)

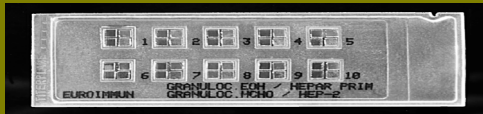
PSC 相关的自身抗体

自身抗体	阳性率
pANCA 对 PSC 是 非特异性的 敏感性低: 4-100%	70-80%

pANCA 对 PSC 是 **非特异性的**：
e.g 也可在炎症性结肠炎、PBC、AIH、丙型肝炎、乙型肝炎中出现

pANCA: 自身免疫性肝病的特征

PSC 的血清学检测系统: ANCA Mosaic



granulocytes (ethanol-fixed) → ← primate liver
granulocytes (formalin-fixed) → ← HEP-2

自身抗体检测策略

ALD 中的自身抗体

- PBC:
- AMA (IgG)
 - 胆汁酸结合蛋白 (IgG)
 - 抗核抗体 (ANA) p62
- AIH:
- ANA, ASMA, Anti-F-Actin
 - ANA (IgG) p62, p63, p64
 - ANA (IgM) p65
- PSC:
- pANCA

自身免疫性肝病 - 血清学检测策略: 平行

IIFT

ELISA

概点

阳性

AMA M2	ANA	ASMA	Actin	LKM	LC-1
ALP					
ALP					
ALP					
ALP					

M2-3E
ANA
LKM
LC-1
p62, p63, p64, p65

