

自身免疫性肝炎的诊断

张 玺 综述, 张大志 审校(重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆 400010)

【关键词】 自身免疫性肝炎; 重叠综合征; 诊断标准; 评分系统; 抗体滴度

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.08.045 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)08-0996-03

自身免疫性肝病(ALD)包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁淤积性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、自身免疫性肝病重叠综合征(AOS)。部分患者起病隐匿,进展缓慢,发现症状时已进展至肝硬化阶段,失去了治疗的最佳时机,已逐渐引起了肝病学界的高度重视。其中 AIH 及其重叠综合征占 ALD 的主要部分,此种疾病在发现及诊断方面一直是学界难以把握的难题,本文对现今关于 AIH 的诊断进行了综述。

1 历史

ALD 由 Waldenstrom 教授在 1950 年提出,他发现 1 例青年女性患者不仅有慢性肝炎表现,同时还合并有黄疸、高免疫球蛋白血症和闭经,最终出现肝硬化的情况^[1]。此后相继有作者报道一些不明原因的慢性肝炎患者同时合并有全身的自身免疫性疾病,而这些患者的 ANA(抗核抗体)均呈阳性表现^[1]。后此类疾病逐渐被大家认识,经多方学者和专家的共同钻研,国际上成立了国际自身免疫性肝炎小组(IAIHG),大家共同参与讨论、研究此类疾病。IAIHG 在 1993 年时提出了 AIH 的诊断标准,该标准明确规定:(1)肝炎病毒感染指标阴性、无过度饮酒及肝损伤药物服用史;(2)ANA、SMA 阳性或 LKM-1 抗体滴度大于或等于 1:80;(3) γ -球蛋白、IgG 升高超过正常值 1.5 倍,IgG 正常者可做出 AIH 除外的诊断;(4)ALT 升高;(5)病理可见碎屑坏死或可伴小叶性肝炎;(6)无胆系病变,肉芽肿、铁铜沉积症等其他表现^[2]。但是该标准在临床应用中出现较多问题,该评分系统的特异度和敏感度都较低,容易与其他慢性肝病的诊断相混淆,考虑主要是由于许多慢性肝病的表现都具有自身免疫的特征。所以,在 1999 年 IAIHG 再次对上述诊断标准提出修订,确定治疗前大于 15 分、治疗后大于 17 分则可确诊为 AIH,而治疗前 10~15 分、治疗后 12~17 分均为疑似 AIH。这一评分系统较 1993 年版的详尽、精准,能客观真实地记录、反映患者病情和明确指导临床工作。Alvarez 等^[3]对该评分系统进行了多中心研究,结果表明 1999 年版的诊断系统敏感性为 97%~100%,准确性为 89.8%,同时特异性也较高。该评分系统为临床工作或科研工作均提供了良好的依据。但在临床实践工作中,不少作者认为该评分系统也过于复杂、繁琐,不便于临床工作的开展,故在 2008 年 IAIHG 再次修订并提出了简化的评分系统(表 1)^[4]。该评分系统相对 1999 年版大大地减轻了临床工作的负担,虽然简化的评分系统特异性和敏感性均较 1999 年版有所下降,但其可操作性仍为大量临床工作者所接受。

对于重叠综合征的情况,早在 1976、1977 年时由 Geubel、Kloppel 等报道过。在其发展过程中,许多学者认为至少要满足两个疾病各自的诊断标准 2 项以上才考虑为重叠综合征的可能^[5](表 2)。此标准到现今仍较适用。后来有一项德国的

研究,对 20 例确诊为典型 AIH 和 PBC 的患者和 20 例考虑为 PBC-AIH 重叠综合征的患者进行对比,将重叠综合征患者用生化指标或肝组织活检的标准分别进行诊断,最后总结出所有的重叠综合征患者均可定性为 PBC 继发 AIH 的情况^[6]。但在 2009 年的欧洲肝病研究学会(EASL)年会上讨论后认为 PBC 的肝组织活检如果满足界面性肝炎的话则需考虑为 PBC-AIH 重叠综合征^[7]。由此可见,对于重叠综合征的诊断仍没有一个完全统一、大样本研究来支持的诊断标准。

表 1 AIH 简化诊断评分系统

参数	标准	积分
ANA 或 SMA	$\geq 1:40$	+1
ANA 或 SMA 或 LKM1	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$	+2
或 SLA/LP	阳性	
IgG	大于或等于正常值上限	+1
	≥ 1.1 倍正常值上限	+2
肝组织学	符合 AIH	+1
	典型 AIH	+2
排除病毒性肝炎	是	+2

表 2 AIH-PBC 重叠综合征诊断

PBC 诊断标准	AIH 诊断标准
1. ALP>2ULN 或 GGT>5ULN	1. ALT>5ULN
2. AMA>1:40	2. IgG>2ULN 或 AMA 阳性
3. 肝组织活检有典型的胆管损伤	3. 肝组织活检有中-重度的门静脉周围或小叶周围的淋巴细胞浸润

注:ULN 为正常值上限。

2 现状

简化的评分系统除了有明确的免疫学指标和评分标准,其主要强调了肝组织活检在确诊 AIH 中的重要地位。即使所有的临床表现和免疫学指标均明确指向 AIH 的诊断,如果缺乏肝组织活检的支持仍不能确诊为 AIH。随着科研工作的不断发展,ALD 的诊断不断完善,但仍有许多问题尚待解决。简化型评分系统的验证性研究正在多个国家进行,如:意大利、希腊、日本、美国、英国^[8]。其验证的结果提示该系统所指定的部分标准并不适用于所有人群。其中日本学者发现临床表现越具有典型特征在使用简化评分时越有用;而希腊学者评估了一个慢性肝病的大样本($n=428$),指出高特异性的简化评分在排除自身免疫性肝炎方面更有价值。

在诊断 AIH 的过程中,除了肝组织活检的重要性,免疫学指标同样是指导诊断思路的重要方向标。在研究中还发现,除了特异抗体的抗体滴度与该疾病有关,抗体滴度越高越可能诊断为自身免疫性疾病。由于 AIH 是一个可以发生于任何种族、任何国家、无论男女的疾病,而研究过程中,各实验室、实验设备、检验方法等多方面参差不齐,均未达到一个统一的标准。所以 IAIHG 已经建议在组织切片上运用标准的技术以弥补上述不足,建议认为抗体滴度在 1:40 考虑为正常水平,1:80 才被考虑为病理性滴度的最低水平。然而,阳性判定的标准还须根据个体化情况来判定:在儿童,抗体滴度高于 1:10 则须考虑为病理性滴度;在青年,1:40 须考虑已为非正常情况;特别是在超过 50 岁的女性,ANA 和 SMA 抗体滴度在 1:80 并不罕见。此外还需考虑的是,如果 2 种自身抗体同时阳性,ANA 和 SMA 抗体滴度同时在 1:80 时更能提示诊断 AIH^[8]。

除了免疫学方面及肝穿刺活检,其他辅助检查仍然可以帮助临床医师早期发现 AIH。临床上常用的 B 超、Fibroscan 等检查对于中晚期肝硬化的诊断比较明确;对于早期肝硬化现今已有一项多中心研究发现,超声弹性成像(ARFI elastography)可以发现早期的肝硬化,尤其是 AIH、PBC 以及 PSC 导致的肝硬化,相对于乙型及丙型肝炎的肝硬化更为敏感^[9]。这为了解患者肝脏的实际情况以及指导患者治疗提供了很好的帮助。

在 ALD 中,有一类情况是患 AIH 的患者同时出现免疫学指标和(或)肝组织活检表现有其他肝脏疾病的情况,如 PBC、PSC,此时须慎重考虑患者为 AOS 的可能,但不能一次妄下判断,因为较多的研究均提示许多患者在疾病的发展过程中,诊断须根据实际情况作相应的调整^[10]。2009 年在瑞典的一项研究中指出,在 25 例确诊为 PBC-AIH 重叠综合征患者的随访过程中,只有 16 例患者仍可诊断为重叠综合征,其余 9 例患者只能确诊为 PBC 或 AIH。而在 PSC-AIH 的患者中,PSC 患者以男性及儿童患者为主,女性较少。研究中发现 PSC 的患者中,有 7%~14% 的患者进行 AIH 诊断评分为达标,亦表示可确诊这部分患者可能为 PSC-AIH 重叠综合征^[11]。且 PSC-AIH 的患者多为累及小胆管的胆管硬化情况^[12]。

3 问题与展望

由上述情况看来,AIH 的诊断仍缺少一个令人满意的金标准,因此,对于 AIH 的早期诊断仍较困难。根据现今国际上的科研结果来看,简化评分标准仍是临床上主要依据的标准,即:ANA、SMA、LKM1、SLA/LP 及 IgG 的免疫学检查。然而,现许多医院、医疗研究机构的实验室并未全部完善上述免疫学指标的检查。同时,由于 SLA/LP 需进行实验精度和质控要求更高的 ELISA 或免疫印迹法,而非临床上大多数实验室采用的免疫荧光法,故许多研究在肝组织学检查过程中并未对 SLA/LP 进行检查,极大地阻碍了对 AIH 准确诊断。近年有学者发现磷酸丝氨酸-硒代半胱氨酸转移核糖核酸合酶(SepSecS)可作为 SLA/LP 的特异靶抗原的识别和分离,并已经发展成高特异性的检测^[13-15]。如标本可以表达强阳性,是诊断 AIH 的标记性诊断,同时在评分系统中提供 2 分的依据。故建议各医疗机构实验室在患者的组织学检查中完善 SLA/LP 筛查,可提高诊断评分标准的特异性和准确率。除了重点观测上述几个免疫学指标外,其他自身免疫系统疾病的相关指标仍须在考虑和观测范围内,如:anti-dsDNA、AMA 等指标,可帮助进一步确诊和(或)排除其他疾病。由于自身免疫系统

疾病的复杂多变性,部分患者可能出现 ANA 阴性,但又高度怀疑 AIH 的情况,如有条件,ANA 的相关亚型,如:抗-sp100、抗-gp210、抗-p62、抗-sp140 等指标也是检查并参考的对象,但这些 ANA 的亚型检测尚处于研究阶段,对于其可靠性暂没有一个统一的定性,尚需大量样本、多中心的研究来支持^[16-17]。由于 ALD 中各型疾病在表现上可出现交叉以及重叠的情况,给临床及研究工作带来了不小的挑战,期望有一个特异性以及敏感性均较高的诊断、鉴别诊断评分标准指导临床工作,为治疗提供依据。

AIH 在其发展过程中已有多个诊断标准,且全球各界科研人员在不断地修正和更新这个诊断评分系统。但是对于 AIH 重叠其他肝病,如 AIH/PBC、AIH/PSC 以及 AIH/HCV 等,仍无一个统一、公认且特异性、敏感性均较好的诊断标准及评分系统。大多数仍依赖临床医师的经验判断,甚至需要以诊断性治疗来判定诊断的正确性。同时还需强调的是免疫学指标的抗体滴度结果是一个参考项目,临床医师及科研人员需正确地看待这个结果。因为在不同年龄阶段、不同性别、不同既往史等多种复杂情况下,抗体滴度的表达具有多变性。前面已经提到了相关的参考数值,但现在仍无一个统一的定论,必需一个大样本多中心的实验来进一步验证。

参考文献

- [1] Strassburg CP. Autoimmune hepatitis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010, 24(13): 667-682.
- [2] Johnson PJ, Mcfarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group [J]. Hepatology, 1993, 18(4): 998-1005.
- [3] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis [J]. Hepatology, 1999, 31(5): 929-938.
- [4] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis [J]. Hepatology, 2008, 48(1): 169-176.
- [5] Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy [J]. Hepatology, 1998, 28(2): 296-301.
- [6] Lohse AW, zum Büschenfelde KH, Franz B, et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals [J]. Hepatology, 1999, 29(4): 1078-1084.
- [7] EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases [J]. Hepatology, 2009, 51(2): 237-267.
- [8] Lohse AW, Wiegand C. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(6): 665-671.
- [9] Righi S, Fiorini E, Molo CD, et al. A. M. morselli labate, C. serra. ARFI elastography in patients with chronic autoimmune liver diseases: a preliminary study [J]. Journal of

Ultrasound, 2012, 15(4): 226-231.

- [10] Lindgren S, Glaumann H, Almer S, et al. Transitions between variant forms of primary biliary cirrhosis during long-term follow-up[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(4): 398-402.
- [11] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes; the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue[J]. Hepatology, 2011, 54(2): 374-385.
- [12] Olsson R, Glaumann H, Almer S, et al. High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(2): 190-196.
- [13] Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical

characteristics[J]. Gut, 2002, 51(2): 259-264.

- [14] Palioura S, Herkel J, Simonovic M, et al. Human Sepsecs or SLA/LP: selenocysteine formation and autoimmune hepatitis[J]. Biol Chem, 2010, 391(7): 771-776.
- [15] Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis [J]. Lancet, 2000, 355(9214): 1510-1515.
- [16] Czaja AJ. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(8): 2144-2161.
- [17] Wang QY, Jia JD. Advances in the diagnosis and treatment of autoimmune liver diseases[J]. Infect Dis Info, 2011, 24(5): 257-260.

(收稿日期: 2012-10-04 修回日期: 2012-10-28)

1,25 二羟基维生素 D₃ 对肺癌的抑制作用

蒋 普 综述, 蒋迎九 审校(重庆医科大学附属第一医院胸心外科, 重庆 400016)

【关键词】 1,25 二羟基维生素 D₃; 维生素 D 受体; 肺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.08.046 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)08-0998-03

1,25 二羟基维生素 D₃ [1,25(OH)₂D₃] 是维生素 D 的主要活性物质, 有着重要的生理生化活性^[1]。近年的研究发现, 它除对钙磷代谢的有调节作用外, 还具有调节肿瘤细胞增殖和分化、抑制肿瘤细胞生长及诱导其凋亡的作用^[2]。1,25(OH)₂D₃ 的生物学效应是通过维生素 D 受体 (VDR) 介导的, 而人体许多的恶性肿瘤细胞均表达 VDR。临床研究和实验室研究已证实维生素 D 对前列腺癌、胃癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤都有抑制作用。同样, 对于 1,25(OH)₂D₃ 对肺癌的抑制作用的研究也正在不断进行, 本文就 1,25(OH)₂D₃ 对肺癌的抑制作用的研究进展做一综述。

1 维生素 D 的来源及生化代谢

维生素 D 为固醇类衍生物, 属脂溶性维生素, 可以从食物及药物中获取, 也可由相应的维生素 D 的前体经紫外线激活后转变而来。区域紫外线的水平、维生素 D 的摄取、皮肤色素沉着的情况、暴露于阳光下的时间、肥胖等因素都会影响人体内维生素 D 的水平。存在于植物中的麦角固醇, 经紫外线照射后转变为麦角固醇, 即维生素 D₂; 存在于动物皮肤组织中的 7-脱氢胆固醇, 经紫外线照射后转变为胆固醇, 即维生素 D₃。这两种形式的维生素 D 在人体内均无生物活性, 必须经过两次羟化后才能发挥生物效应。其代谢过程: 首先经循环系统进入肝脏中的维生素 D₃ 在 25-羟化酶作用下生成 25-羟胆固醇 [25(OH)D₃], 从肝脏释放入血, 是维生素 D 在人体循环系统的主要形式; 但其仅有微弱的生物学作用, 必须与 α-球蛋白结合转移至肾, 经肾脏中的 25-羟维生素 D₃ 1-α-羟化酶 (属于细胞色素 P450 酶系统) 作用, 再次羟化变成具有较强生物活性的 1,25(OH)₂D₃, 然后被转运到相应组织中发挥作用。目前的研究证实, 除了肾脏外, 包括肺癌细胞在内的许多组织

细胞中也表达有类似的细胞色素 P450, 故不需转运而可以直接在需要时即将维生素 D 转化为活性形式。

2 1,25(OH)₂D₃ 的抗肿瘤作用

2.1 VDR 的生物学特性 VDR 是类固醇激素/甲状腺激素受体超家族成员, 是 1,25(OH)₂D₃ 发挥生物学效应的受体, 分膜受体和核受体两种。作为膜受体主要参与维持钙磷的平衡, 核受体则通过影响基因的表达调控相应蛋白质的合成, 即 VDR 作为核转录因子在维生素 D 反应性细胞中调节基因表达, 进而调控相应蛋白的合成。VDR 可分为多个功能区, 有 2 个主要功能区, DNA 结合区 (DNA-binding domain, DBD) 和配体结合区 (ligand-binding domain, LBD)。DBD 是 VDR 发挥转录因子作用所必需的, 定位于 VDR 的 N-末端, 主要功能为参与 DNA 顺序识别, 也部分参与二聚体的形成, 具有高度保守性; LBD 定位于 VDR 的 C-末端, 其功能较多, 主要在维持 1,25(OH)₂D₃ 强大的亲和力及促进二聚体的形成中发挥重要作用, 此区与 1,25(OH)₂D₃ 相结合, 并与维甲酸 X 受体 (RXR) 发生异二聚作用, 形成的二聚体 VDR-RXR 能增强受体与靶基因上反应元件 (VDRE) 的结合力。VDR 基因长约 75 × 10³ bp, 由 9 个外显子和 8 个内含子组成。与疾病相关的 VDR 基因多态性位于多个酶切位点, 现在已确证有功能的 VDR 多态基因包括: Cdx-2、Fok I、Bsm I、Apa I 和 Taq I 等。

2.2 1,25(OH)₂D₃ 的调节机制 1,25(OH)₂D₃ 被发现是一种在细胞的生长、分裂、分化、凋亡和免疫调节中起着关键作用的固醇类激素, 其通过 VDR 的介导对细胞生长、增殖和分化, 细胞附着、转移和凋亡起作用。VDR 作为一种核受体时存在于大部分组织中, 包括心脏、肺、肌肉、乳腺、消化道、前列腺、脑、肾脏、骨骼和免疫细胞等多种组织细胞中^[3-5]。1,25