

自身免疫性肝病相关自身抗体检测的临床应用专家共识

中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会 国家风湿病数据中心
国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心

通信作者:曾小峰,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科
100730,Email:zengxfpumc@163.com

【摘要】 自身免疫性肝病是一组由异常自身免疫介导的肝胆炎症性疾病,主要包括自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎及上述任何两种疾病主要特征同时出现的重叠综合征等。自身免疫性肝病相关自身抗体检测临床应用的标准化,有助于疾病的诊断与分类、预测预后、病情监测及发病机制的研究。

【关键词】 自身免疫性肝病; 自身抗体; 自身免疫性肝炎; 原发性胆汁性胆管炎; 胆管炎,硬化性

基金项目: 国家自然科学基金(81771780);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-3-001);国家重点研发计划(2019YFC0840603、2017YFC0907601、2017YFC0907602)

Expert consensus on clinical application of autoantibodies detection in patients with autoimmune liver disease

The Committee of the Autoantibodies Detection of Rheumatology and Immunology Physicians Committee of Chinese Medical Doctor Association, Chinese Rheumatism Data Center, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases

Corresponding author: Zeng Xiaofeng, Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; Email: zengxfpumc@163.com

【Summary】 Autoimmune liver disease is a group of hepatobiliary inflammatory diseases mediated by abnormal autoimmunity, mainly including autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis and overlap syndrome of any two of the above diseases at the same time. The standardization of clinical application of autoantibody detection related to autoimmune liver disease is helpful to the diagnosis and classification of diseases, as well as the prediction of prognosis, disease monitoring and pathogenesis research.

【Key words】 Autoimmune liver disease; Autoantibodies; Autoimmune hepatitis; Primary biliary cholangitis; Cholangitis, sclerosing

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81771780); Chinese Academy of Medical Sciences Initiative for Innovative Medicine (2017-I2M-3-001); National Key Research and Development Program of China (2019YFC0840603, 2017YFC0907601, 2017YFC0907602)

自身免疫性肝病(AILD)是一组由异常自身免疫介导的肝胆炎症性疾病,根据不同的自身免疫攻

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210114-00037

收稿日期 2021-01-14 本文编辑 胡朝晖

引用本文:中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会,国家风湿病数据中心,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心.自身免疫性肝病相关自身抗体检测的临床应用专家共识[J].中华内科杂志,2021,60(7):619-625. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210114-00037.



击对象、免疫应答类型及临床表现特点,主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)及上述任何两种疾病主要特征同时出现的重叠综合征等。AILD诊治的关键在于早诊断、早治疗,改善患者预后及生活质量,以延缓进展为肝硬化、肝衰竭^[1-4]。自身抗体作为 AILD 诊断和管理的重要实验室指标,包括 AIH 相关自身抗体、PBC 相关自身抗体及 PSC 相关自身抗体,主要用于疾病诊断与分类、预测预后、病情监测及探究发病机制等^[5-7]。

目前,AILD 相关自身抗体已成为临床实验室常规的自身抗体检测项目之一。但由于 AILD 相关自身抗体涉及抗体数量较多,且各种自身抗体检测方法不同,从而导致其检测的临床应用难以标准化和规范化。中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会在 2020 年组织相关临床和实验室专家依据国内外相关文献,并结合国内实际情况及 AILD 相关自身抗体检测的临床应用经验,起草共识草案,随后对草案进行讨论汇总形成共识初稿,经召开专家讨论会逐条审议讨论,达成一致意见后形成本共识,旨在提高我国临床医务工作者对 AILD 相关自身抗体的临床检测应用范围、临床意义等方面的认识水平,为临床提供规范可靠的 AILD 相关自身抗体检测结果报告。

一、AILD 相关自身抗体

AILD 相关自身抗体包括 AIH 相关自身抗体、PBC 相关自身抗体及 PSC 相关自身抗体。AIH 相关自身抗体主要包括抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗肝肾微粒体-1(LKM-1)抗体、抗可溶

性肝抗原/肝胰抗原(SLA/LP)抗体、抗肝细胞溶质抗原-1(LC-1)抗体等^[1, 8-10]。PBC 相关自身抗体主要包括抗线粒体抗体(AMA)、PBC 特异性 ANA[间接免疫荧光法检测 ANA 主要为核点型(nuclear dots)或核膜型(perinuclear rims),ANA 特异性自身抗体主要为抗可溶性酸性磷酸化核蛋白 100(sp100)抗体或抗跨膜糖蛋白 210(gp210)抗体]等^[2, 11]。PSC 相关自身抗体主要包括核周型抗中性粒细胞胞质抗体(pANCA)等^[3, 6]。AILD 主要相关自身抗体及其靶抗原,见表 1。

二、AILD 相关自身抗体检测的临床应用

AILD 相关自身抗体主要用于疾病的诊断与分类,亦有助于重叠综合征的诊断。对肝功能异常、未明原因的肝胆疾病患者,建议检测 AILD 相关自身抗体。根据 AIH 的诊断标准^[10],行 ANA、ASMA、抗 LKM-1 抗体及抗 SLA/LP 抗体的检测。依据自身抗体检测结果,AIH 主要分为以 ANA、ASMA 阳性为主,常见于成年人的 AIH-1 型;以抗 LKM-1 抗体、抗 LC-1 抗体为主,多见于儿童的 AIH-2 型^[1, 8-9]。根据 PBC 的诊断标准,需行 AMA 检测,其中 AMA-M2 亚型对 PBC 最具诊断价值。因此,临床上对原因未明的胆汁淤积患者(通常碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶升高),建议常规检测 AMA、AMA-M2 亚型及 PBC 特异性 ANA^[2, 11]。PSC 是一种原因未明的以肝内外胆管炎症和纤维化导致多灶性狭窄为特征的胆汁淤积性肝病。50% 以上的 PSC 患者,特别是合并炎症性肠病患者存在多种自身抗体,如 ANA、pANCA 和 ASMA 等,但自身抗体对 PSC 无诊断特异性,其诊断价值有限^[3, 6]。AILD 相关自身抗

表 1 自身免疫性肝病主要相关自身抗体及其靶抗原^[5-6]

抗体	靶抗原
AIH 相关自身抗体	
抗核抗体	染色质、组蛋白、双链 DNA、单链 DNA、核糖核酸蛋白、细胞周期蛋白 A、着丝粒等
抗平滑肌抗体	肌动蛋白、非肌动蛋白
抗肝肾微粒体-1 抗体	细胞色素 P4502D6(CYP2D6)
抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体	O-磷酸基-tRNA(硒半胱氨酸)硒转移酶(SEPSECS)
抗肝细胞溶质抗原-1 抗体	亚胺甲基转移酶环化脱氨酶(FTCD)
PBC 相关自身抗体	
抗线粒体抗体	丙酮酸脱氢酶复合物 E2 亚单位(PDC-E2)、酮戊二酸脱氢酶复合物 E2 亚单位(OGDC-E2)、支链 2 氧酸脱氢酶复合物 E2 亚单位(BCOADC-E2)、E3 结合蛋白(E3BP)等
抗可溶性酸性磷酸化核蛋白 100 抗体	可溶性酸性磷酸化核蛋白 100
抗跨膜糖蛋白 210 抗体	跨膜糖蛋白 210
PSC 相关自身抗体	
核周型抗中性粒细胞胞质抗体	β 微管蛋白亚型 5 等

注:AIH 为自身免疫性肝炎;PBC 为原发性胆汁性胆管炎;PSC 为原发性硬化性胆管炎

体在 AILD 分类、诊断中的临床应用,见图 1。

自身抗体可在 AILD 患者出现典型临床症状前检测到,对相关疾病具有预测价值。如 ASMA 阳性结合肝脏生化指标[丙氨酸转氨酶(ALT)]升高,对诊断 AIH 具有一定的预测价值^[12]。ASMA 阳性且 ALT 升高者,经多年随访,部分可确诊为 AIH。因此建议,ASMA 阳性、肝脏生化指标正常者,需定期随访肝脏生化指标。AMA 作为 PBC 诊断的实验室指标,亦可在生化指标无明显异常的 PBC 患者无典型症状临床前期^[13-15]检测到。在 PBC 患者一级亲属中,母女、姐妹间 AMA 的共同阳性率为 10%~20%,远高于普通人群。因此,在 PBC 患者的亲属中检测 AMA 等自身抗体,有利于疾病的早期发现^[16]。PBC 诊治的共识、指南亦明确^[2, 11],AMA 阳性但不能明确诊断 PBC 者,需定期行胆汁淤积相关生化指标的随访。总之,检测自身抗体可用于 AILD 的预测,对肝脏生化指标正常且 AILD 相关自身抗体(如 ASMA、AMA 等)阳性者,应定期随访,以及进行相关学会指南推荐的其他评估肝功能的新标志物检测^[17],如可预测肝功能正常或轻度异常者的肝硬化、肝纤维化程度的血清壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)等,以早期评价肝胆功能,或采取其他临床干预措施。

三、AILD 相关自身抗体的检测

1. 间接免疫荧光法(IIF): AILD 相关自身抗体

检测可采用以各种细胞、组织为实验基质的 IIF。AIH、PBC 诊断标准中的相关自身抗体,如 ANA、ASMA、抗 LKM-1 抗体、抗 LC-1 抗体、AMA,采用 IIF 检测以判读阴性、阳性,阳性滴度值用于评分系统计算积分^[18-20]。

(1) 实验基质: ASMA、抗 LKM-1 抗体、抗 LC-1 抗体、AMA 等可采用啮齿类动物(通常为大鼠)的肝脏、肾脏、胃组织为实验基质。ANA、ANCA 分别采用 HEP-2 细胞、乙醇和甲醛固定的人中性粒细胞为实验基质。

(2) 标本、荧光标记二抗: IIF 检测血清标本的 ANA、ASMA、抗 LKM-1 抗体、AMA 通常采用 1:40 起始的倍比稀释系统^[10-11]。由于使用不同的检测试剂,可根据试剂说明书,采用倍比稀释系统或 $\sqrt{10}$ 稀释系统。所用二抗应使用荧光素标记的抗人 IgG 抗体。

(3) 质量控制: IIF 检测 AILD 相关自身抗体的准确性与试剂、设备、实验人员操作和结果判读等因素有关。临床实验室进行上述自身抗体检测时应有完善可靠的室内质控(包括阴性、阳性)和室间质评,确保实验检测结果的重复性与准确性。

(4) 荧光模型鉴别要点:

① ANA: 在肝脏、肾脏、胃组织的实验基质上均可见细胞核或细胞质的特征性荧光染色,如 AIH 患者 ANA 荧光模型可见细胞核均质型、细胞核粗颗

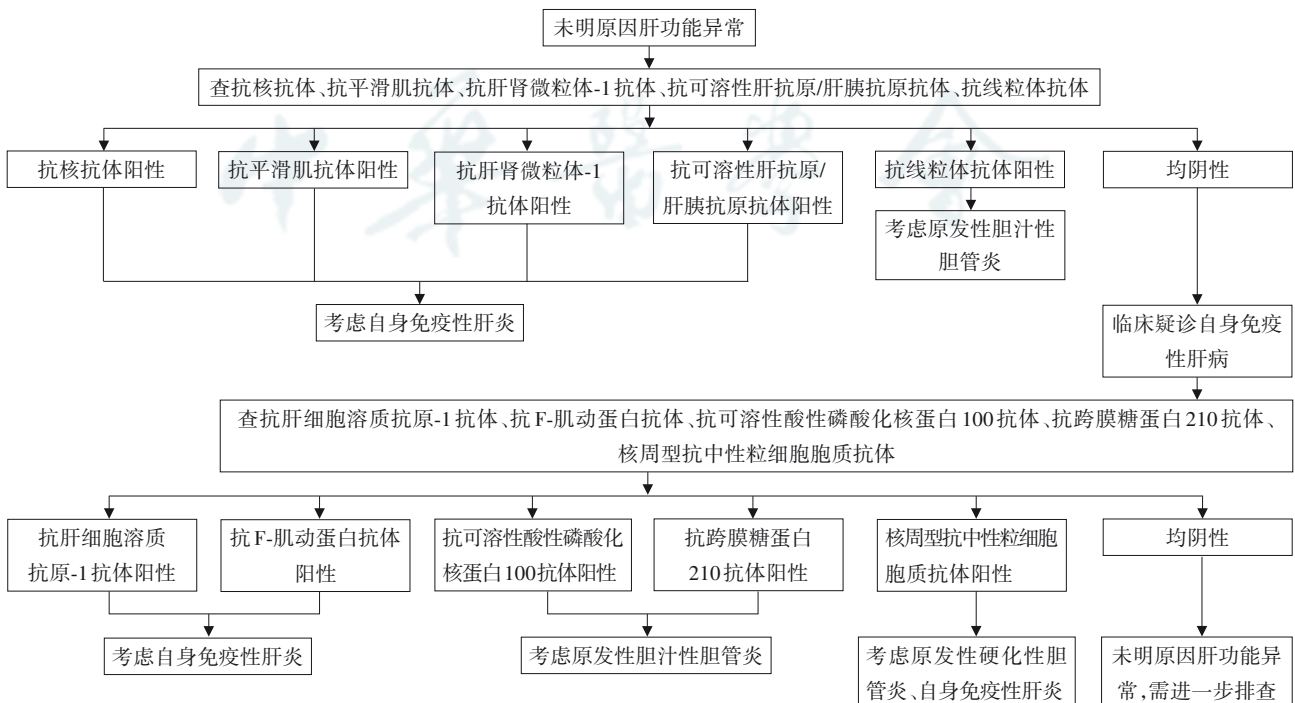


图 1 自身免疫性肝病相关自身抗体在其分类和诊断中的应用

粒斑点型、细胞核细颗粒斑点型等。PBC 患者 ANA 荧光模型可见细胞质颗粒型、核点型、核膜型、着丝点型等。对 IIF 检测 ANA 的荧光模型的正确判读, 应使用 HEp-2 细胞作为实验基质进行分类和命名^[19]。

②ASMA: 在肝脏、肾脏、胃组织的动脉血管壁上呈现特征性的荧光染色。肝组织可见围绕肝细胞的胆小管呈现“Y”字型荧光染色, 血管肌层荧光染色; 肾组织可见血管肌层(V)、肾小球系膜细胞(G)、肾小管细胞内原纤维(T)的荧光染色, 三者不一定同时荧光染色阳性; 胃组织可见肌层、黏膜肌层及黏膜层腺体间收缩纤维的荧光染色。另外, 若采用培养的血管平滑肌细胞, 微丝呈现典型的荧光染色。

③抗 LKM-1 抗体: 肝组织可见肝细胞胞质细颗粒型至均质型的强荧光染色; 肾组织仅在近端肾小管上皮细胞胞质荧光染色; 胃组织缺乏特征性的荧光染色。

④抗 LC-1 抗体: 肝组织可见肝细胞胞质颗粒型荧光染色, 啮齿类动物肝组织中央静脉周围的荧光染色明显减弱, 但若同时存在抗 LKM-1 抗体阳性, 此荧光特征通常难以呈现。肾、胃组织缺乏特征性的荧光染色。

⑤AMA: 肝组织可见肝细胞胞质颗粒型荧光染色; 肾组织在近端、远端肾小管上皮细胞胞质荧光染色, 但是 AMA M6 亚型和 M9 亚型仅近端肾小管上皮细胞质颗粒状荧光, AMA M7 亚型和 M8 亚型仅远端肾小管上皮细胞质颗粒状荧光; 胃组织可见胃壁细胞明显荧光染色, 主细胞荧光强度较弱。

⑥ANCA: 在乙醇、甲醛固定的中性粒细胞上呈不典型 pANCA 荧光模型, 需与 ANCA 的其他荧光模型进行鉴别^[20]。

(5) 检测结果报告: IIF 检测 AILD 相关自身抗体, 结果报告应包括检测方法、定性结果(阳性/阴性)、荧光模型、滴度及必要的临床建议。

2. 其他免疫学方法: 由于 IIF 检测 AILD 相关自身抗体的实验操作、结果判断等存在难以标准化, 阳性滴度判断依赖于不同的实验基质。因此, IIF 检测 AILD 相关自身抗体需要经过专业培训的实验室人员和高质量的实验基质。而基于纯化、重组等抗原的各种免疫学方法, 如化学发光法(CLIA)、线性免疫印迹法(LIA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)等, 可作为 ANA 靶抗原特异性自身抗体(包括抗 sp100 抗体、抗 gp210 抗体)、抗肌动蛋白抗体(如抗

F-actin)、抗 LKM-1 抗体、抗 LC-1 抗体、抗 SLA/LP 抗体、AMA 亚型(AMA-M2 亚型等)的常规检测方法。其中抗 SLA/LP 抗体由于 IIF 检测无特征性的荧光染色, 因此建议采用 CLIA、LIA、ELISA 等免疫学方法^[5-9]。此类方法具有实验操作简单、快速、易自动化、定量或半定量检测的特点^[21], 但其仅针对靶抗原明确的自身抗体, 具有一定的局限性。另外, 不同试剂若采用不同来源的靶抗原, 会产生不同的临床诊断性能^[22]。

四、AILD 相关自身抗体的临床意义

1. ANA: ANA 作为自身免疫病常见的自身抗体, 主要存在于系统性自身免疫病患者中, 亦可见于器官特异性自身免疫病, 甚至可存在于慢性感染、肿瘤及健康人群中。ANA 在 AIH、PBC、PSC 中的阳性率分别为 50%~75%、50%、8%~77%, ANA 亦见于病毒性肝炎、药物性肝病及脂肪肝等其他肝病者^[6]。ANA 荧光模型、特异性自身抗体与 AIH 临床表现或实验室特征的关系仍未明确。而 PBC 患者 ANA 荧光模型主要为核点型、核膜型等, 相应的特异性自身抗体主要针对 sp100、gp210 等靶抗原。另外, 某些 ANA 特异性自身抗体与 PBC 患者的临床特征存在一定的相关性, 如抗 gp210 抗体阳性的 PBC 患者病情较严重, 预后差^[23]。

2. ASMA: ASMA 主要存在于 AIH 中, 在 AIH-1 型中的阳性率约为 50%, 可在 AIH 患者中单独阳性, ASMA 亦可见于其他肝病者。其中血管肌层(V)荧光染色对 AIH 并不特异, 可见于病毒性肝病等。而血管肌层(V)和肾小球系膜细胞(G)荧光染色, 血管肌层(V)、肾小球系膜细胞(G)及肾小管细胞内原纤维(T)荧光染色对 AIH 特异^[18]。另外, “VGT”荧光染色主要针对抗 F-actin 抗体, 对 AIH 具有诊断特异性, 且与 AIH 的炎症活动性有一定的相关性^[24]。

3. 抗 LKM-1 抗体: 抗 LKM-1 抗体作为 AIH-2 型的血清标志物, 主要见于儿童、青少年 AIH 患者。但抗 LKM-1 抗体亦可见于慢性丙型肝炎病毒感染患者^[25]。抗 LKM 抗体根据靶抗原的不同, 亦可分为抗 LKM-1 抗体、抗 LKM-2 抗体[靶抗原为细胞色素 P4502C9(CYP2C9)]、抗 LKM-3 抗体[靶抗原为尿嘧啶二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)], 其中抗 LKM-3 抗体亦可见于 AIH-2 型患者。

4. 抗 SLA/LP 抗体: 抗 SLA/LP 抗体在中老年女性 AIH 患者中多见, 青少年中该自身抗体少见。抗 SLA/LP 抗体常与 ANA 同时阳性(90.9%), 与抗

LKM-1 抗体或抗 LC-1 抗体同时阳性者未见^[26]。目前,国内外共识/指南^[1, 8-9]一致认为,抗 SLA/LP 抗体主要见于 AIH 或 AIH/PBC 重叠综合征患者,对 AIH 的诊断特异度可达 98.9%~100%。且该自身抗体阳性的 AIH 患者存在病情较重、易复发等临床特点。另外,抗 SLA/LP 抗体可出现在肝脏生化指标改变之前,可能对疾病有预警价值,需要随访观察^[26]。

5. 抗 LC-1 抗体:抗 LC-1 抗体常与抗 LKM-1 抗体并存或单独存在于 AIH-2 型患者中,阳性率约为 30%。约 10% 的 AIH-2 型患者抗 LC-1 抗体单独阳性,抗 LC-1 抗体与 AIH 的疾病活动性和进展有关^[1]。

6. AMA:AMA 作为 PBC 的标志性血清学指标,在 PBC 中的阳性率约为 95%。AMA 在 PBC 患者中的发现,促进了 PBC 的及时诊断与治疗。另外,任何类型的急性肝损伤、肝衰竭患者亦可出现 AMA 阳性,但会随着病情改善而呈阴性。AMA 根据靶抗原分为 M1~M9 亚型,其中 M2 亚型是 PBC 的主要亚型,其次为 M4、M8、M9 亚型,不同亚型可存在疾病的不同时期,因此可采用针对特异性靶抗原的免疫学检测方法(如 CLIA、LIA、ELISA 等)进行 AMA 亚型检测。IIF 检测 AMA 滴度 $\geq 1:40$ 为阳性,但滴度值的高低与病情的严重程度无明显相关性^[27]。且 AMA 阴性、阳性的 PBC 患者在临床表现、生化指标及病理学等方面无明显的差异^[28]。

7. pANCA:pANCA 在 PSC 患者中的阳性率为 33%~85%^[3],亦可见于 AIH 患者,PSC 和 AIH 患者血 pANCA 在乙醇、甲醛固定的中性粒细胞上呈现不典型的 pANCA 荧光模型。pANCA 阳性的 PSC 以年轻发病者多见,与 HLA-B*08、HLA-DRB1*03 有关^[29]。但 pANCA 对 PSC 缺乏诊断价值,且与 PSC 患者特征性的临床表现、疾病预后及治疗反应无明确相关。

8. 其他:抗去唾液酸糖蛋白抗体(anti-ASGPR)靶抗原为肝特异性膜受体,主要见于 AIH 患者,与 AIH 的活动性有一定相关性^[6, 30]。抗着丝点抗体(ACA)常见于系统性硬化病(SSc),亦可见于 PBC,且与 PBC 门静脉高压发生存在相关^[2, 6]。抗 KLHL12(kelch-like 12)抗体、抗 HK1(hexokinase 1)抗体作为 PBC 患者新的血清学指标,具有较高的临床诊断性能,尤其见于 AMA 阴性的 PBC^[31]。抗糖蛋白 2(glycoprotein 2, GP2)抗体 IgA 亚型在 PSC 患者血清中的阳性率为 46.7%~71.5%,且抗 GP2 抗体 IgA 亚型阳性的 PSC 患者胆管疾病表现更加严重,

胆管癌的发生率增高。抗 GP2 抗体 IgA 亚型亦可作为 PSC 患者风险评估的实验室指标^[32]。总之,上述新的 AILD 相关自身抗体与疾病的临床表现、活动性、病程等的相关性仍未完全明确,有待进一步临床实践。

五、AILD 相关自身抗体检测结果的临床解读

1. AILD 相关自身抗体阳性:AILD 相关自身抗体不仅存在于 AILD 患者中,亦可出现在 AILD 无症状者的临床前期,以及病毒性肝炎(甲型病毒性肝炎、乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、丁型病毒性肝炎、戊型病毒性肝炎等)、药物性肝损伤、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝癌及非肝脏疾病等患者中。

2. 自身抗体阴性的 AILD:AILD 患者可存在相关自身抗体阴性,如 10%~15% 的 AIH 患者相关自身抗体阴性,5%~10% 的 PBC 患者 AMA 阴性。相关自身抗体阴性的原因有自身抗体滴度较低,自身抗体检测试剂包被抗原、方法学的差异,存在诊断标准、分类标准以外的自身抗体等。

3. AILD 相关自身抗体随访检测:儿童 AILD 相关自身抗体滴度可与疾病活动性、疗效监测等存在一定的相关性^[6]。成人 AILD 患者,如 AIH 在疾病急性期或初期,可存在相关自身抗体阴性,随病情的进展可在 3~6 个月后出现。但成人 AILD 患者自身抗体滴度不能作为疾病活动性、疗效监测的实验室指标。另外对重叠综合征患者,随病情的进展,会逐渐出现相关自身抗体。因此,对上述情况需行 AILD 相关自身抗体的临床随访检测。

共识组名单(按姓氏汉语拼音排序):曾黎峰(江西省人民医院检验科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);陈进伟(中南大学湘雅二医院风湿免疫科);陈娟娟(南昌大学第二附属医院检验科);邓垂文(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);何敏(广东省中医院检验科);贺松(深圳市前海蛇口自贸区医院检验科);胡朝军(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);黄清水(南昌大学第一附属医院检验科);孔晓丹(大连医科大学附属第二医院风湿免疫科);李鸿斌(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科);李辉(新疆医科大学第二附属医院检验科);李梦涛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);李晔(广西医科大学第一附属医院检验科);厉小梅(中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科);林标扬(浙江大学感染性疾病诊治协同创新中心);刘冬舟(深圳市人民医院风湿免疫科);刘国瑞(解放军东部战区总医院临床免

疫室);刘坚(航天中心医院肾病风湿科);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);刘巍(北京潞河医院检验科);刘晓敏(北京市顺义区医院风湿免疫科);刘毅(四川大学华西医院风湿免疫科);罗卉(中南大学湘雅医院风湿免疫科);朴文花(宁夏回族自治区人民医院检验科);任冬梅(河南省焦作市人民医院检验科);王春霞(江苏先声医学诊断有限公司免疫实验室);王春燕(郑州大学第一附属医院肾内科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);邢福军(甘肃省中医院检验科);徐健(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科);许育绚(艾迪康集团自身免疫科);薛静(浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科);杨滨(四川大学华西医院实验医学科);杨国香(内蒙古自治区人民医院检验科);杨敏(南方医科大学南方医院风湿免疫科);杨再兴(浙江省台州市第一人民医院检验科);姚洪峰(浙江省诸暨市人民医院检验科);张道强(山东省威海市文登中心医院中心实验室);张缪佳(江苏省人民医院风湿免疫科);张韶斌(深圳市龙岗中心医院检验科);赵静(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科);赵久良(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);周仁芳(温州医科大学附属温岭医院检验科);朱小霞(复旦大学附属华山医院风湿免疫科)

执笔者 胡朝军 周仁芳 李晞 何敏 刘冬舟
赵久良 杨滨

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学会,中华医学会感染病学会.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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.01.006.
- 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学会,中华医学会感染病学会.原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J].中华肝脏病杂志,2016,24(1):5-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.01.004.
- 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学会,中华医学会感染病学会.原发性硬化性胆管炎诊断和治疗共识(2015)[J].中华肝脏病杂志,2016,24(1):14-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.01.005.
- 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.01.003.
- Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. The clinical usage and definition of autoantibodies in immune-mediated liver disease: a comprehensive overview[J]. J Autoimmun, 2018, 95: 144-158. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.10.004.
- Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, et al. Autoantibodies in autoimmune liver disease-clinical and diagnostic relevance[J]. Front Immunol, 2018, 9:609. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00609.
- Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis[J]. J Autoimmun, 2013, 46:17-24. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.08.001.
- Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the study of liver disease[J]. Hepatology, 2019, 72(2):671-722. DOI: 10.1002/hep.31065.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 2015, 63(4):971-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2008, 48(1):169-176. DOI: 10.1002/hep.22322.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis [J]. J Hepatol, 2017, 67(1): 145-172. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
- Healey R, Corless L, Gordins P, et al. Do anti-smooth muscle antibodies predict development of autoimmune hepatitis with normal liver function?-a retrospective cohort review[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(7): 668-672. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.03.001.
- Roll J, Boyer JL, Barry D, et al. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis[J]. N Engl J Med, 1983, 308(1):1-7. DOI: 10.1056/NEJM198301063080101.
- Mayo MJ. Natural history of primary biliary cirrhosis[J]. Clin Liver Dis, 2008, 12(2): 277-288. DOI: 10.1016/j.cld.2008.02.012.
- Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis[J]. Hepatology, 2017, 65(1):152-163. DOI: 10.1002/hep.28859.
- Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis[J]. Annu Rev Pathol, 2013, 8: 303-330. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164014.
- 中华医学会感染病学会,中华医学会肝病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(12):938-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007.
- Verqani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group[J]. J Hepatol, 2004, 41(4):677-683. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.002.
- 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会.抗核抗体检测的临床应用专家共识[J].中华检验医学杂志,2018,41(4):275-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2018.04.008.
- 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会.抗中性粒细胞胞浆抗体检测的临床应用专家共识[J].中华检验医学杂志,2018,41(4):644-650. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2018.09.005.
- Clinquanta L, Fontana DE, Bizzaro N. Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection[J]. Auto Immun Highlights, 2017, 8(1):9. DOI: 10.1007/s13317-017-0097-2.
- Han E, Jo SJ, Lee H, et al. Clinical relevance of combined anti-mitochondrial M2 detection assays for primary

- biliary cirrhosis[J]. Clin Chim Acta, 2017, 464: 113-117. DOI: 10.1016/j.cca.2016.11.021.
- [23] Yang F, Yang Y, Wang Q, et al. The risk predictive values of UK-PBC and GLOBE scoring system in Chinese patients with primary biliary cholangitis: the additional effect of anti-gp210[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(5): 733-743. DOI: 10.1111/apt.13927.
- [24] Couto CA, Bittencourt PL, Porta G, et al. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2014, 59(2): 592-600. DOI: 10.1002/hep.26666.
- [25] 韩莹, 闫惠萍, 廖慧钰, 等. 抗肝肾微粒体抗体在肝病患者中的临床意义评价[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(11): 852-857. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.11.010.
- [26] 张海萍, 马胤雪, 李丽娟, 等. 77 例抗可溶性肝抗原抗体阳性肝病患者自身抗体特征分析[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(11): 927-932. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.11.007.
- [27] Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis[J]. Lancet, 2015, 386(10003): 1565-1575. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3.
- [28] 王淇夏, 沈镭, 陈晓宇, 等. 抗线粒体阴性原发性胆汁性肝硬化患者的临床及病理学特点[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(5): 340-344. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.05.007.
- [29] Hov JR, Boberg KM, Taraldsrud E, et al. Antineutrophil antibodies define clinical and genetic subgroups in primary sclerosing cholangitis[J]. Liver Int, 2017, 37(3): 458-465. DOI: 10.1111/liv.13238.
- [30] Roggenbuck D, Mytilinaiou MG, Lapin SV, et al. Asialoglycoprotein receptor (ASGPR): a peculiar target of liver-specific autoimmunity[J]. Auto Immun Highlights, 2012, 3(3): 119-125. DOI: 10.1007/s13317-012-0041-4.
- [31] Norman GL, Reig A, Vinas O, et al. The prevalence of anti-hexokinase-1 and anti-kelch-like 12 peptide antibodies in patients with primary biliary cholangitis is similar in Europe and North America: a large international, multi-center study[J]. Front Immunol, 2019, 10: 662. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00662.
- [32] Jendrek ST, Gotthardt D, Nitzsche T, et al. Anti-GP2 IgA autoantibodies are associated with poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis[J]. Gut, 2017, 66(1): 137-144. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311739.

· 消息 ·

《中华内科杂志》2021 年征订

《中华内科杂志》2021 年为月刊, 全年 12 期, 出版日每月 1 日, 订价 35 元/册, 全年 420 元。

· 微信订阅:

关注微信公众号“菁医汇”(微信号“cmayouth”)微信公众号:

点击底部菜单:“商城”进入菁医汇商城订阅菁医汇

或扫描右侧二维码

进入菁医汇商城《中华内科杂志》订阅页面

· 网站订阅: 登录中华医学期刊网 <http://medjournals.cn/>, 首页导航栏“期刊商城”

· 邮局订阅: 邮发代号 2-58



参与本刊“临床一线中的实践好伙伴”栏目答题 赢取 II 类继续教育学分

经全国继续医学教育委员会办公室批准,《中华内科杂志》作为 II 类学分继续医学教育培元培训试点期刊, 2021 年第 1 期至第 10 期在“临床一线中的实践好伙伴”栏目中开展继续教育项目, 每期讲座文章后均设有 5 道单选题, 本刊订户均可参与, 参与答题者可获得 0.5 分/期, 全年最多获 5 分。欢迎订阅本刊纸质版及电子版期刊(中华医学会杂志社读者俱乐部会员或期刊年卡用户)积极参与。