

参考文献

[1] 严慧芳, 钟南山: 精准医疗离不开医学检查[EB/OL]. [2016-4-12]. http://epaper.southcn.com/nfdaily/html/2016-01/12/content_7507356.htm.

[2] 陈建波, 梁耀铭, 胡朝晖. 医学独立实验室的发展及其在医疗市场中的作用[J]. 中华医院管理杂志, 2003, 19(11): 679-680.

[3] 倪君君, 郑春梅, 宋彦强, 等. 第三方医学检验行业发展道路[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(6): 778-781.

[4] 罗育春. 谈医学独立实验室的发展现状[J]. 中国医药导报, 2010, 7(11): 114-115.

[5] Reportlinker. China Independent Clinical Laboratory Industry Report, 2015-2018[EB/OL]. [2016-4-12]. <http://www.prnewswire.com/news-releases/china-independent-clinical-laboratory-industry-report-2015-2018-300176397.html>.

[6] 秦勇, 于洁, 高毅华, 等. 我国医学独立实验室发展前景研究[J]. 卫生经济研究, 2012(12): 20-22.

[7] 陈亚慧. 医学检验的“独立”之路[J]. 中国医院院长, 2009(21): 90-91.

[8] 生物探索. 独立医学实验室: 从 216 家增至 356 家, 未来五年市场再添 200 亿[EB/OL]. [2016-4-12]. http://www.labweb.cn/html/de_gnjy/201602/28831.html.

[9] 赵晓宇, 刁天喜, 高云华, 等. 美国“精准医学计划”解读与思考[J]. 军事医学, 2015(4): 241-244.

[10] 段小蕾. 健康数据计划催生医疗创新[J]. 中国社会组织, 2015(8): 30-31.

[11] Katsnelson A. Momentum grows to make personalized medicine more precise[J]. Nat Med, 2013, 19(3): 249.

[12] National Research Council. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease[M]. Washington: National Academies Press, 2011.

[13] 刘旭. 中国将启动精准医疗计划 2030 年前投入 600 亿元[J]. 上海医药, 2015(7): 80.

[14] 陈长仁, 何发忠, 周宏灏, 等. 精准医学的基础研究与临床转化[J]. 中国药理学通报, 2015(12): 1629-1632.

[15] 仕联咨询. 基因检测行业调研报告[EB/OL]. [2016-4-12]. https://mp.weixin.qq.com/s?_biz=MzA4MzA0NzMwNg==&mid=401902148&idx=1&sn=95fdbea8692fedb0129f98b0de03e24a&scene=1&srcid=0107YTam5A88D9UhHbCk8bP3&ascene=1&uin=MTM2NDgzOTA2MA%3D%3D&devicetype=webwx&version=70000001&pass_ticket=ryHh-HqAkSTqA9y4OWR702PbNNNv0tkNDJo7fbpBRPv4v42fuykMCtBwHR6%2FsrW%2Fl.

[16] 吴家睿. 建立在系统生物学基础上的精准医学[J]. 生命科学, 2015(5): 558-563.

[17] 于军. “人类基因组计划”回顾与展望: 从基因组生物学到精准医学[J]. 自然杂志, 2013, 35(5): 326-331.

[18] 杨焕明. 对奥巴马版“精准医学”的“精准”解读[J]. 中国医药生物技术, 2015(6): 721-723.

[19] 夏锋, 韦邦福. 精准医疗的理念及其技术体系[J]. 医学与哲学, 2010, 31(11): 1-3.

(收稿日期: 2016-04-23 修回日期: 2016-07-02)

• 综述 •

丙型肝炎病毒感染者血清自身抗体的研究进展*

胡丽花¹综述, 陈维贤², 黄英^{1△}审校

(重庆医科大学附属第二医院: 1. 感染科; 2. 检验科 400010)

关键词: 丙型肝炎病毒; 基因型; 自身抗体

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 21. 031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)21-3031-03

丙型肝炎是全球流行的传染性疾病, 起病隐匿, 由丙型肝炎病毒(HCV)感染所致, 主要传播途径包括血液传播(输血及血液制品)、公用注射针头及注射器、母婴垂直传播。国内外研究发现, HCV 患者的血清中存在低滴度的抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗肝肾微粒体抗体(LKM)、抗可提取核抗原抗体(ENA)等自身抗体, HCV 患者自身抗体阳性率显著高于乙型肝炎患者^[1], 说明 HCV 患者体内有较强的自身免疫反应。患者自身抗体的产生, 可能由于 HCV 作用于肝细胞, 使其释放出各种抗原, 诱发机体产生相应的自身抗体, 并造成

肝组织的损害。

1 HCV 患者自身抗体的产生机制

目前 HCV 相关自身免疫性疾病的发病机制尚不清楚。Kerkar 等^[2]对 HCV 患者血清中自身抗体的产生过程进行研究, 发现 HCV 的非结构蛋白 5(NS5)与细胞色素 P4502D6(CYP2D6)抗原表位存在一段序列的同源关系, CYP2D6 则是 LKM-I 抗体的目标靶位。Sutti 等^[3]研究发现, 细胞色素 P4502E1(CYP2E1)与 HCV 特定序列 NS5B 蛋白存在交叉免疫的情况。可见, HCV 通过表位模拟现象(即病毒蛋白组分与

* 基金项目: 重庆医科大学附属第二医院青年人才基金[重医二院党(2013)26号]。

△ 通讯作者, E-mail: cqhangying@163.com。

同源的自身抗原发生交叉反应),可激活自身反应性 CD8⁺ T 细胞,对机体的免疫耐受进行破坏和削弱,导致机体攻击自身组织,诱发自身免疫反应^[4]。戴列军^[5]则认为其为 B 淋巴细胞刺激因子刺激 B 细胞增殖、分化和分泌抗体的结果,其正常表达对维持依赖和非依赖 T 抗原刺激 B 细胞的活化、增殖至关重要。HCV 患者体内 B 淋巴刺激因子过度表达及 B 淋巴细胞凋亡的减弱,促使 B 淋巴细胞不断增殖并增加自身抗体的分泌,从而导致自身免疫性疾病的发生。魏方等^[1]对慢性 HCV 患者和正常人体内血清 B 淋巴刺激因子水平进行检测,发现慢性 HCV 患者血清中 B 淋巴刺激因子显著高于健康人。Roughan 等^[6]研究发现,HCV 感染可削弱机体免疫耐受,使自身反应性 B 细胞克隆性增殖,并产生自身抗体。Mizuochi 等^[7]研究发现,HCV 感染者的血浆中 CD5⁺ B 细胞增多,可以产生自身抗体与类风湿因子;血浆中白细胞介素(IL)-4,IL-10 和 IL-12 水平增高,可以保护 CD5⁺ B 细胞免受凋亡并使自身抗体水平增高。总之,目前对 HCV 患者血清中产生自身抗体的机制尚存在不同的观点,有待进一步深入研究。

2 自身抗体与慢性 HCV 的关系

2.1 自身抗体阳性率与慢性丙型肝炎的关系 1989 年,有学者首次在自身免疫性肝炎(AIH)患者血清中检出丙型肝炎病毒抗体(抗-HCV),随后国内外众多研究者探讨了 HCV 合并自身抗体阳性的临床意义。冶丽娜^[8]检测了新疆地区慢性 HCV 患者血清中自身抗体的情况,结果显示慢性 HCV 感染者 ANA、ENA 抗体阳性率显著高于健康对照组,同时自身抗体阳性组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和总胆红素(TBil)水平显著高于自身抗体阴性组,而自身抗体阳性率与性别、年龄、病程长短无关。赵平等^[9]也获得了相似的研究结论。由此可见,自身抗体阳性的慢性 HCV 患者血清中 ALT、AST 及 TBil 水平高于自身抗体阴性的慢性 HCV 患者,提示自身抗体阳性的 HCV 患者肝脏功能受损更严重。

2.2 慢性丙型肝炎患者自身抗体阳性率与其他影响因素的关系 Williams 等^[10]发现,慢性 HCV 患者血清中 ANA 阳性率与年龄具有一定的相关性,与性别、饮酒、种族、HCV 基因型及肝纤维化程度没有密切相关性;SMA 阳性与慢性 HCV 感染者肝脏汇管区界面炎的严重程度具有一定相关性,自身抗体对抗病毒治疗不产生影响。Andrade 等^[11]发现,未经治疗的慢性 HCV 患者血清自身抗体阳性与患者肝纤维化的进展程度密切相关,而与肝细胞的炎症反应、年龄、性别以及 HCV 基因型等均没有显著相关性。Hsieh 等^[12]则发现,自身抗体在女性、年龄较大者、病毒滴度低的 HCV 患者中易出现,且随着肝纤维化评分的升高自身抗体阳性率也增高。国内外报道的 HCV 患者自身抗体检出率差别较大,但是总体高于 HBV 感染患者,而低于自身免疫性疾病患者。综上,自身抗体阳性率与 HCV 感染的严重程度、病程长短、性别、种族、病毒载量等因素具有相关性,但目前研究结论存在较大差异,仍需要进一步研究明确。

3 自身抗体与不同 HCV 基因型的关系

HCV 具有高度变异性,能够在宿主免疫系统的选择压力下快速变异,以逃避宿主免疫系统的清除作用,进而使感染呈慢性化。我国 HCV 分离株主要分为 6 个基因型,但各基因型

又可以划分为许多不同的亚型。Okamoto 等^[13]根据 HCV 区序列的变异而建立分型方法,将 HCV 基因型分为 I、II、III 和 IV 型,之后又增加了 V 和 VI 型。齐名等^[14]检测 HCV 患者血清中自身抗体与 HCV 基因型的关系,结果显示基因 II 型和 II/III 型混合型患者血清中自身抗体阳性率高。王笑颜等^[15]则发现,1b 型(II 型)自身抗体检出率最高,2a 型检出率次之,其他基因型未检出自身抗体阳性。杨建军等^[16]则报道,HCV II 型患者自身抗体阳性率显著高于其他型。

Zein 等^[17]报道,美国人群中 1a 型(I 型)HCV 与自身免疫的相关性较为显著,在自身抗体阳性的感染者中有 58% 为 1a 型,1b 型(II 型)感染者的自身抗体检出率次之。Ray 等^[18]对埃及 656 例抗-HCV 阳性的患者进行分析,但未能发现自身抗体与 HCV 基因型间的关系。

4 自身抗体与丙肝肝硬化的关系

自身抗体阳性常常表明肝炎在活动进展,患者更容易进展为肝硬化。叶国强^[19]通过数据分析发现,通过检测自身抗体判断肝硬化结果与肝组织穿刺有高度一致性。李明东等^[20]研究发现,自身抗体阳性的患者肝损伤较重,最容易进展为肝硬化,与病理学结果高度一致。张琪^[21]的研究也得出类似结论。故对于 HCV 感染者有必要检测自身抗体。目前为止,肝硬化诊断“金标准”是肝脏组织病理学检查,而多数患者难于接受此类有创操作,如果用自身抗体可预测肝硬化,则因其无创性和简便快速的特点,值得临床上推广应用。

5 自身抗体阳性的 HCV 患者的治疗策略

近年来,HCV 感染率不断上升,且慢性化率达 50%~85%,丙型肝炎肝硬化及肝癌成为该类患者的主要死因。目前 HCV 的治疗方案为干扰素加利巴韦林,但对于血清自身抗体阳性 HCV 患者进行抗病毒治疗的效果和安全性一直有争议。王喜红等^[22]对太原市第三人民医院 2008 年 1 月至 2011 年 1 月确诊的 93 例慢性 HCV 感染者进行研究,自身抗体阳性的患者作为试验组,自身抗体阴性的患者作为对照组,分别检测 2 组治疗 4、12、24、36、48 周的 ALT 和 AST 水平,结果显示 4、12、24 周时,ALT 和 AST 水平差异均无统计学意义($P>0.05$),但是治疗 36、48 周时,自身抗体阳性组 AST 和 ALT 水平均显著高于自身抗体阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明自身抗体阴性组肝功能恢复较好较快。Marwa 等^[23]回顾性研究了 2007~2010 年 3 768 例埃及 HCV 患者,他们以 ANA 1:40 为阳性,其中抗体阳性者占 1.6%,其研究结果显示 ANA 抗体不影响病情进展和抗病毒治疗效果,聚乙二醇(PEG)-干扰素(IFN) α -2a 合并利巴韦林治疗自身抗体阳性的丙型肝炎安全有效。王钦波等^[24]也对 PEG-IFN α -2a 合并利巴韦林治疗自身抗体阳性的 HCV 患者进行安全性及有效性进行评估,其治疗前后快速病毒应答率及持续病毒应答率比较差异无统计学意义,生化学指标及不良反应率、发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。上述研究可能存在样本量较小、种族、病毒基因等差异,导致研究结果有所不同。总之,自身抗体阳性的 HCV 患者治疗效果及安全性目前为止仍然存在争议,有待进一步深入研究。

需要引起重视的是,应鉴别 HCV 患者自身抗体阳性和自身免疫性肝病 2 种情况,采取不同的治疗策略。如果 ANA、SMA、LKM 抗体高滴度,则考虑为自身免疫性肝病,对于这类

患者要进行高度个体化治疗,根据精确诊断,权衡治疗方案的利弊再做出决定。此种患者的治疗可先于严密观察下用激素治疗 2~3 个月,如病情好转可继续激素治疗,如无效可改用 IFN 治疗^[25]。

6 小 结

HCV 患者的血清中存在自身抗体,患者体内有较强的自身免疫反应,可能是由于 HCV 作用于肝细胞,使其释放出各种抗原,诱发机体产生相应的自身抗体,并造成肝组织损害。当前国内外有关自身抗体阳性的 HCV 文献报道及研究结果各有差异,可能与样本量较小、检测试剂不同或经济原因等有关,但其对于 HCV 患者血清中自身抗体的研究十分重要。测定抗体变化可用于临床诊断 HCV 终末期肝病,减少患者痛苦、经济负担、肝穿并发症发生风险,指导临床医师早期有根据的进行干预,以延缓患者疾病进展。

参考文献

- [1] 魏方,张鹏,范德胜. 慢性病毒性肝炎患者抗核抗体检测的临床意义[J]. 试验与检验医学, 2013, 31(4): 364-366.
- [2] Kerker N, Choudhuri K, Ma Y, et al. Cytochrome P4502D6193-212: a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease[J]. Immunol, 2003, 170(3): 1481-1489.
- [3] Sutti S, Vidali M, Mombello C, et al. Breaking self-tolerance toward cytochrome P4502E1 (CYP2E1) in chronic hepatitis C: possible role for molecular mimicry[J]. J Hepatol, 2010, 53(3): 431-438.
- [4] Kammer AR, Burg SHVD, Grahscheid 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.
- [5] 戴列军. B 淋巴刺激因子与慢性病毒性肝炎自身免疫现象关系的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2008.
- [6] Roughan JE, Reardon KM, Cogburn KE, et al. Chronic hepatitis C virus infection breaks tolerance and drives polyclonal expansion of autoreactive B cells[J]. Clin vaccine immunol, 2012, 19(7): 1027-1037.
- [7] Mizuochi T, Ito M, Takai K, et al. Differential susceptibility of peripheral blood CD5⁺ and CD5⁻ B cells to apoptosis in chronic hepatitis C patients[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 389(3): 512-515.
- [8] 冶丽娜. 慢性丙型肝炎病毒感染者自身抗体的检测及意义[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- [9] 赵平, 王江滨, 焦健. 慢性丙型肝炎患者合并肝外自身免疫现象及自身抗体分析在与自身免疫性肝炎鉴别诊断中的意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(15): 2097-2099.
- [10] Williams MJ, Lawson A, Neal KR, et al. Autoantibodies in chronic hepatitis C virus infection and their association with disease profile[J]. J Viral Hepat, 2009, 16(5): 325-331.
- [11] Andrade LJ, Melo PR, Atta AM, et al. Smooth muscle antibodies and cryoglobulinemia are associated with advanced liver fibrosis in Brazilian hepatitis C virus carriers [J]. Braz J Infect Dis, 2011, 15(1): 66-68.
- [12] Hsieh MY, Dai CY, Lee LP, et al. Antinuclear antibody is associated with a more advanced fibrosis and lower RNA levels of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C [J]. J Clin Pathol, 2008, 61(3): 333-337.
- [13] Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, et al. Typing hepatitis c by polymerase reaction with type-specific primers: application to clinic surveys and trace information sources [J]. J General Virol, 1992, 73(3): 673-679.
- [14] 齐名, 熊华, 刘新钰, 等. 不同基因型丙型肝炎病毒感染者的自身免疫表现[J]. 临床检验杂志, 2002, 20(1): 8-10.
- [15] 王笑颜, 邹伟华, 邵圣文, 等. 丙型肝炎病毒基因型与丙型肝炎患者自身抗体的相关性[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2014, 8(1): 18-22.
- [16] 杨建军, 李朝霞, 田淑菊, 等. 慢性丙型肝炎患者自身抗体动态变化与 HCV-RNA 基因型关系研究[J]. 国际检验学杂志, 2012, 33(24): 2960-2962.
- [17] Zein NZ, Persing DH, Czaja AJ. Viral types as determinant of autoimmune expression in chronic hepatitis C [J]. Mayo Clin Proc, 1999, 74(5): 454-460.
- [18] Ray SC, Arthur RR, Carella A, et al. Genetic epidemiology of hepatitis C virus throughout Egypt [J]. J Infect Dis, 2000, 182(3): 698-707.
- [19] 叶国强. 慢性丙型肝炎自身抗体检测及分析[J]. 中国医学工程, 2013, 21(2): 28-29.
- [20] 李东明, 杜卫杰, 刘树业, 等. 肝病自身抗体联合免疫球蛋白对丙肝肝硬化的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(6): 767-768.
- [21] 张琪. 肝炎自身抗体联合免疫球蛋白检测对丙肝肝硬化的诊断价值[J]. 中国实用医药, 2015, 10(7): 69-70.
- [22] 王喜红, 周莉. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合病毒唑治疗自身免疫抗体阳性慢性丙型肝炎的临床研究[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(25): 32-34.
- [23] Marwa K, Maissa ER, Wafaa EA, et al. Serum autoantibodies positivity prevalence in patients with chronic HCV and impact on pegylated interferon and ribavirin treatment response [J]. Liver International, 2013, 33(10): 1504-1509.
- [24] 王钦波, 谢静文, 李书芬, 等. 聚乙二醇 IFN α -2a 联合利巴韦林治疗自身免疫抗体阳性慢性丙型肝炎的临床疗效及安全性评估[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(5): 570-573.
- [25] 吴赤红, 徐小元, 田庚善, 等. 慢性丙型肝炎患者血清自身抗体检测的研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(6): 390-393.