

参考文献

- 1 Masaki Miyamoto, Ken Haruma, Masao Kuwabara, *et al*. High incidence of newly - developed gastroesophageal reflux disease in the Japanese community: A 6 - year follow - up study. *Journal of Gastroenterology and hepatology*, 2008, 23: 393 - 397
- 2 于静兰. 胃食管反流性疾病如何治疗. *农村医药报 (汉)*, 2008 - 09 - 19 (2)
- 3 中华医学会消化内镜学会. 反流性食管炎诊断及治疗方案 (试行). *中华内科杂志*, 2000, 39 (3) : 210
- 4 wang JH, Luo JY, Dong L, *et al*, Composite score of reflux symptoms in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 3332 - 3335
- 5 Vakil N, Van Zaten SV, Kahrlas P, *at al*, The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A Globa evidence - based consensus. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1
- 6 Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA. Short - term treatment with Proton pump inhibitors, H₂ - receptor antagonists and prokinetics for gastro - esophageal reflux disease - like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database sys Rev*, 2004, 3: CD 002095
- 7 Ikuo H, Joel ER. ACG Practice guidelines; esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 668
- 8 Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, *et al*, Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal rellux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 45 (5) : 520 - 529
- 9 Li J, Zhao J, Hamer - Maansson JE, *et al*. Pharmacokinetic Properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with Symptoms of gastrosophageal reflux disease; a randomized, openlabel study. *Clin Ther*, 2006, 28 (3) : 419 - 429

(收稿 : 2009 - 12 - 30)

(修回 : 2010 - 03 - 15)

自身免疫性肝炎合并肝纤维化指标异常对疾病预后判断意义

骆定海 吴建胜 贾国葆 黄智铭 陈民新

摘要 目的 分析 32 例自身免疫性肝炎 (AIH) 的临床特点, 探讨血清肝纤维化指标与疾病严重程度的关系, 以预测预后。**方法** 收集我院自 2004 年 1 月 ~ 2009 年 8 月经确诊的 AIH 患者的住院资料, 着重对临床表现进行回顾性分析。**结果** 共 32 例入组病人, 其中肝纤维化指标增高者共 20 例, 正常者 12 例, 分别检测两组的丙氨酸氨基转氨酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、碱性磷酸酶 (AKP)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、凝血酶原时间 (PT)、白细胞 (WBC)、ANA 效价对数、IgG、IgA 水平, 其中两组 ALT 值分别为 383 ± 305 U/L、 150 ± 93 U/L, AST 分别为 275 ± 139 U/L、 156 ± 140 U/L, ANA 效价对数分别为 2.07 ± 0.57 g/L、 1.60 ± 0.16 g/L, IgG 为 22.9 ± 6.45 g/L、 12.1 ± 4.17 g/L, 差异显著 ($P < 0.05$)。**结论** 肝纤维谱指标反映病情严重程度, 与血清透明质酸、Ⅲ型前胶原末端肽正常组比较, 指标偏高组临床表现重, 可以指导治疗及预测预后。

关键词 自身免疫性肝炎 肝纤维化指标 病情

The Significance of Abnormal Serum Fibrosis Index to the Prognosis of Autoimmune Hepatitis. Luo Dinghai, Wu Jiansheng, Ja Guobao, Huang Zhiming, Chen Minxin. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical Collage, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To analyze the clinical features of 32 autoimmune hepatitis patients, and discuss the relationship between serum fibrosis index and the severity of disease in order to predict the prognosis. **Methods** We collected the data of the patients with autoimmune hepatitis who were diagnosed in the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College from January 2004 to March 2009. And the analysis was focused on retrospective analysis of clinical manifestations. **Results** A total of 32 patients were enrolled in this study. Of those cases, liver fibrosis indexes in 20 cases were increased, and 12 patients were normal. ALT, AST, TB, AKP, γ -GT, PT, WBC, ANA titer log, IgG, IgA levels were detected in the two groups. The ALT value in two groups was 383 ± 305 U/L, 150 ± 93 U/L, respectively. The AST value in two groups was 275 ± 139 U/L, 156 ± 140 U/L respectively, and ANA titer log was 2.07 ± 0.57 , 1.60 ± 0.16 respectively, and IgG value was 22.9 ± 6.45 g/L, 12.1 ± 4.17 g/L respectively. The difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with normal group, the clinical manifestations of patients with high serum hyaluronic acid and Ⅲ procollagen propeptide were more

serious. Indexes of liver fibrosis can reflect the severity of disease, and can guide treatment and predict prognosis.

Key words Autoimmune hepatitis; Serum fibrosis index; State of an illness

自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 是表现为肝脏慢性炎症反应的自身免疫性肝病, 病因不明, 主要特点为高免疫球蛋白血症、自身抗体、界面性肝炎, 既往认为属于少见病, 近年来随着对此类疾病认识的加深和诊断技术的提高, 发现临床中并不少见。我院自 2004 年 1 月 ~ 2009 年 8 月收住经确诊的 AIH 患者共有 32 例, 其中 20 例为肝纤维化指标增高。本研究拟探讨血清肝纤维化指标与疾病严重程度的关系, 以预测预后。

材料与方法

1. 诊断标准: 采用 2002 年美国肝病研究协会 (AASLD) 修订的自身免疫性肝病评分系统^[1], 治疗前总分超过 15 分则确诊, 10 ~ 15 分为可疑, 治疗后总分超过 17 分则确诊, 12 ~ 17 分之间为可疑。共有自身免疫性肝炎 36 例, 排除重叠综合征 4 例, 32 例符合要求, 其中有 20 例为肝纤维谱增高, 设为病组, 有 12 例肝纤维谱在正常范围, 设为对照组。

2. 一般资料: 选取我院自 2004 年 1 月 ~ 2009 年 8 月经确诊的 AIH 患者共有 32 例, 所有患者均为女性, 最低年龄 27 岁, 最高 77 岁, 平均年龄 51 岁; 首诊科室为感染内科 21 例, 消化内科 9 例, 风湿免疫科 1 例, 肝胆外科 1 例; 误诊分析: 有 23 例入院前诊断为病毒性肝炎, 2 例诊断为药物性肝炎, 7 例诊断为免疫性肝炎可能; 病程最短仅 4 天, 最长达 7 年, 平均 49 天。临床症状表现: 乏力、食欲不振 17 例, 上腹不适 6 例, 黑便 2 例, 皮肤瘙痒 6 例, 皮肤巩膜黄染 10 例, 消瘦 3 例, 肝大 3 例, 脾大 5 例, 蜘蛛痣 2 例, 肝性脑病 1 例, 有肝外表现 7 例, 其中关节疼痛 2 例, 甲状腺功能减退 1 例, 血糖增高 2 例, 出现口干、眼干 1 例, 无不适 2 例。

3. 化验指标: 全部患者行肝纤维谱、肝功能、血脂、TORCH 系列、血清免疫球蛋白、肝炎病毒血清标志物、自身抗体、血常规、血凝系列、肝脏 B 超等检查。

4. 治疗及随访: 所有患者入院后均常规予以保肝、治疗并发病如消化道出血、腹腔积液等, 保肝药包括思美泰、肝利欣、多烯磷脂酰胆碱等; 仅 11 例给予糖皮质激素治疗, 具体为美卓乐片 8mg 每晨 1 次; 熊去氧胆酸 (优思弗胶囊) 治疗 21 例, 其中包括与美卓乐合用 5 例, 优思弗剂量为 13 ~ 15mg/(kg · d)。以上患者出院后均电话随访, 随访期为 6 ~ 12 个月。

5. 统计学处理: 检测数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 样本率的比较采用 χ^2 检验, 计量资料用两组样本 t 检验, SPSS 16.0 统计软件处理, 以 $\alpha = 0.05$ 作为检验标准。

结 果

1. 一般情况: 肝纤维谱水平增高组 20 例, 均为女性, 平均年龄为 51.8 ± 13.4 岁; 肝纤维谱水平正常组 12 例, 均为女性, 平均年龄 48.6 ± 14.25 岁, P 值为

0.549, 差别无显著意义。两组的年龄、高血压、肝硬化、肝性脑病、糖尿病、血型、饮酒史、吸烟史的比较采用卡方检验或 t 检验, χ^2 值或 t 值为 0.604、0.035、0.959、0.647、0.219、1.737、0.065、1.643, 相应的 P 值分别为 0.549、0.817、0.625、0.560、0.340、0.420、0.769、0.235, 差别无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 血清学指标比较: 肝纤维谱增高组的 AKP、 γ -GT、PT、TB、WBC、IgA 水平与正常组比较无统计学意义 ($P > 0.05$), t 值分别为 1.56、1.60、0.25、0.43、0.42、0.80、0.46, P 值分别为 0.130、0.123、0.803、0.680、0.426、0.644; 而 ALT、AST、ANA 效价对数、IgG 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), t 值分别为 2.55、2.33、2.74、5.18, P 值分别为 0.016、0.026、0.010、0.000, 见表 1。

表 1 两组实验室各指标情况 ($\bar{x} \pm s$)

项目	肝纤维谱 增高组	肝纤维谱 正常组	t	P
透明质酸 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	401 ± 209	80 ± 17	5.76	<0.05
Ⅲ型前胶原末端肽 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	180 ± 101	54 ± 15	5.43	<0.05
AKP (U/L)	213 ± 164	328 ± 256	1.56	>0.05
ALT (U/L)	383 ± 305	150 ± 93	2.55	<0.05
AST (U/L)	275 ± 139	156 ± 140	2.33	<0.05
γ -GT (U/L)	207 ± 104	276 ± 138	1.60	>0.05
PT (s)	14.3 ± 4.5	13.9 ± 4.0	0.25	>0.05
APTT (s)	39.1 ± 7.1	37.9 ± 8.8	0.43	>0.05
TB ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	68 ± 84	56 ± 47	0.42	>0.05
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	5.67 ± 2.41	6.30 ± 1.48	0.80	>0.05
ANA 效价对数	2.07 ± 0.57	1.60 ± 0.16	2.74	<0.05
IgG (g/L)	22.9 ± 6.45	12.1 ± 4.17	5.18	<0.05
IgA (g/L)	3.79 ± 2.95	3.36 ± 1.38	0.46	>0.05

3. 治疗和转归: 所有患者经过积极治疗均好转出院, 其中肝纤维谱增高组平均住院时间为 31 ± 16 天, 正常组平均住院时间为 18 ± 8 天, 两组住院天数比较有统计学意义 ($t = 2.477, P = 0.019$)。对患者进行电话随访, 随访期限为半年至 1 年, 指标增高组有 4 例患者病情复发再次住院, 复发率为 20%, 其中 3 例经治疗后改善, 1 例死于上消化道出血和肝性脑病, 指标正常组无复发病例, 但两组复发率比较无统计学意义 ($P = 0.271$)。

讨 论

1950 年由 Waldenstrom 首先描述了有关 AIH 的临床特征, 1987 年 Homberg 和 Manns 等发现了新的抗体, 直至 1992 年才命名为 AIH^[2]。自身免疫性肝

炎为一种免疫介导的肝脏损伤,其主要特点是:女性易患、高球蛋白血症、血清自身抗体阳性,肝活检为淋巴细胞、浆细胞浸润为主的慢性活动性肝炎,常伴有其他自身免疫性疾病等。大多数患者存在一种或多种高效价的自身抗体,如抗核抗体、肝肾微粒体抗体、平滑肌抗体等,界板炎症为其特征性组织学表现。随着病情的进展,可出现肝脏纤维化和肝硬化的病理表现^[3]。该病多见于女性,男性:女性为 1:3.6,任何年龄均可发病^[4]。而本资料结果显示均为女性,最低年龄 27 岁,最高 77 岁,平均年龄 51 岁,发病年龄集中在 50~60 岁,较欧美和印度报道的发病年龄偏大,与日本报道相似^[5,6]。AIH 可表现为轻重不一的肝炎,部分患者可发展至肝硬化,可出现腹腔积液、肝性脑病、食管静脉曲张出血。前瞻性研究显示,未经治疗的严重 AIH 患者在诊断后半年内的病死率高达 40%,幸存者中有 40% 发展为肝硬化,54% 的患者在肝硬化 2 年内出现食管静脉曲张,最终有 20% 的患者死于食管静脉曲张破裂引起的大出血。因此及时诊断并评估病情,给予合理恰当的治疗,对于延缓或逆转此病有非常重要的意义^[7]。

肝组织病理学检查对早期诊断 AIH 有重要作用,并可直接反映肝脏炎症程度,因影响着 AIH 的预后,故是一个可靠的预测指标。但肝穿刺的创伤性和并发症使其难以成为临床常规检查手段,因此目前迫切需要寻找简单、易推广的非创伤性自身免疫性肝炎病情预测指标。目前国内尚未见以血清肝纤维化指标反映病情并预测预后的报道。

透明质酸(HA)和Ⅲ型前胶原末端肽为目前较常见的血清肝纤维化检测指标,对肝纤维化的诊断具有一定的参考价值^[8~10]。几乎所有的 AIH 都存在不同程度的纤维化,严重病例可出现肝硬化^[11]。慢性肝炎和肝硬化患者的血清 HA 值均有不同程度升高,以肝硬化时升高最显著,病情越重,血清 HA 升高也越显著^[12~14]。也有人指出其数值的高低可间接反映肝脏病理的严重程度。Elmetwally IM 等^[15]对 48 例慢性肝病(包括 10 例自身免疫性肝炎、21 例慢性乙型肝炎、17 例丙型肝炎)及 25 例健康患者进行血清 HA 检测,并行肝活检,同时常规检测肝功能,得出 HA 与肝脏病理严重程度有良好的对应关系,HA 数值越高,炎症程度及纤维化程度越重。在肝病理活动指数处在 0~2 级时 TB、ALT、AST、ALB 与 HA 均有良好的相关性(r 均大于 0.75, $P < 0.01$)。

本文通过研究,发现透明质酸和Ⅲ型前胶原末端

肽指标增高组其肝功能较另一组差,具有统计学意义,同时发现两组 ANA 效价对数分别为 2.07 ± 0.57 、 1.60 ± 0.16 , IgG 值分别为 22.9 ± 6.45 g/L、 12.1 ± 4.17 g/L,差异显著(P 值分别为 0.010、0.000),而 ANA、IgG 是自身免疫性肝炎疾病活动程度的指标,其效价代表自身免疫反应的强度。通过治疗效果对比两组,住院天数差异显著。LiTH S^[16]等人指出 ALT、IgG 与组织病理活动性密切相关,其值的提高则活动性上升,灵敏度达 99%。本文通过研究,在 20 例肝脏纤维谱增高组和正常组对比中发现,ALT、AST、ANA 效价对数、IgG 均差异显著,与文献报道基本符合,提示在自身免疫性肝炎中常规检测 HA、Ⅲ型前胶原末端肽,可预测疾病严重程度,对疾病的治疗有一定的指导意义。

Al-Chalabi T 等人^[17]则指出 AST 超过正常高值 10 倍时的病人与低于 10 倍的患者比,其发生肝硬化的概率减少,预后更好。而本文两组病人发生肝硬化的概率无明显差异,估计与病例数偏少有关,有待增加样本量进一步研究。通过随访,指标增高组复发率为 20%,正常组为 0,但无统计学意义,可能与样本量及随访时间受限有关。但对于自身免疫性肝炎患者,如果常规进行肝纤维谱检测,可间接预测病情及治疗效果,基层医院值得开展。

参考文献

- 1 Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, 2002, 36 (2):481-497
- 2 Johnson PJ, Mcfarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*, 1993, 18:998-1005
- 3 於强,王吉耀,姜林娣,等. 自身免疫性肝炎的临床和病理. *中华肝脏杂志*, 2002, 2 (8):43-44
- 4 王吉耀,廖二元,胡品津. 内科学. 北京:人民卫生出版社,2006:477-481
- 5 Choudhuri G, Somani SK, Baba CS, *et al.* Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterol*, 2005, 15:27
- 6 Omagari K, Kinoshita H, Kato Y, *et al.* Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan. *J Gastroenterol*, 1999, 34:221-226
- 7 王锦辉,陈晏湖. 自身免疫性肝炎的诊断和治疗进展. *广东医学*, 2008, 29(7):1078-1079
- 8 陆伦根,曾民德. 肝纤维化的诊断和评估. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(8):603-604
- 9 Zheng M, Cai W, Weng H, *et al.* Determination of serum fibrosis indexes in patients with chronic and its significance. *Chin Med J*, 2003, 116(3):346-349
- 10 Patel K, Lajoie A, Heaton S, *et al.* Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis in hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18 (3):253-257

- 11 陆再英,钟南山. 内科学. 7 版,北京:人民卫生出版社,2008:440 - 441
- 12 许爱民,纪民,耿平梅. 血清纤维化标志物水平与肝组织炎症活动度纤维化程度的相关性分析. 临床肝胆病杂志,2005,21(3):175 - 176
- 13 李琴,欧晓娟,李佳,等. 血清纤维化指标与肝脏病理学对照研究. 临床肝胆病杂志,2004,20(3):155 - 156
- 14 吕卉,于丽君,段洪英,等. 慢性乙型肝炎患者血清透明质酸、层粘连蛋白和Ⅳ型胶原水平与肝脏病理对照研究. 临床内科杂志,2003,20(5):246 - 247
- 15 Elmetwally IM, Elmahalaway AM, Ahmed AM, *et al.* Determination of serum fibrosis index in patients with chronic hepatitis and its relationship to histological activity index. Saudi Med J, 2009, 30(5):638 - 646
- 16 LüTH S, Herkel J, Kanzler S, *et al.* Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(8):926 - 930
- 17 Al - Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, *et al.* Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(12):1389 - 1395

(收稿:2010-01-04)

特发性血小板减少性紫癜患者 BAFF 和 APRIL 表达及意义

陆 晔 潘湘涛 王金湖 程 旭 李 蓉 严 敏

摘 要 目的 研究 B 细胞激活因子(BAFF)和增生诱导配体(APRIL)在特发性血小板减少性紫癜(ITP)的表达情况及其临床意义。**方法** 应用双抗夹心 ELISA 方法检测 27 例 ITP 患者的血清 BAFF 和 APRIL 水平,并进行相关分析。**结果** ①ITP 组的血清 BAFF 和 APRIL 分别为 $3.92 \pm 1.88 \mu\text{g/ml}$ 和 $(34.12 \pm 30.52) \mu\text{g/ml}$,均明显高于对照组的 $2.90 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ 和 $17.97 \pm 4.96 \mu\text{g/ml}$ (分别为 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$);②ITP 组血清 BAFF 和 APRIL 水平相关分析为 $r = 0.5019, t = 2.9028, P < 0.01$;而对照组 $r = -0.2170, P > 0.05$ 。**结论** ITP 患者的 BAFF 和 APRIL 均高表达,可能是 ITP 发生机制的重要原因之一。

关键词 特发性血小板减少性紫癜 B 细胞激活因子 增生诱导配体

Expression and Significance of BAFF and APRIL in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpur. Lu ye, Pan Xiangtao, Wang Jin-hu, Cheng Xu, Li Rong, Yan Min. Taicang Hospital of Suzhou University, Jiangsu 215400, China

Abstract Objective To study the expression and significance of B - cell activating factor(BAFF) and a proliferation - inducing ligand(APRIL) in patients with idiopathic thrombocytopenic purpur(ITP). **Methods** The serum levels of BAFF and APRIL in 27 cases with ITP were tested by ELISA. **Results** ①The serum levels of BAFF in ITP were higher than those of control group ($3.92 \pm 1.88 \mu\text{g/ml}$ vs $2.90 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}, P < 0.05$). ②The serum levels of APRIL in ITP were higher than those of control group ($34.12 \pm 30.52 \mu\text{g/ml}$ vs $17.97 \pm 4.96 \mu\text{g/ml}, P < 0.01$). **Conclusion** The expression of BAFF and APRIL in patients with ITP may be one of factors contributed the ITP.

Key words Idiopathic thrombocytopenic purpur; B - cell activating factor(BAFF); A proliferation - inducing ligand(APRIL)

特发性血小板减少性紫癜(ITP)是常见的出血性疾病,目前普遍认为是体液免疫和细胞免疫异常所引起。而 B 细胞激活因子(B - cell activating factor, BAFF)和增生诱导配体(a proliferation - inducing ligand, APRIL)是新近发现的肿瘤坏死因子家属成员,与多种 B 细胞相关的疾病有关,但 BAFF 和 APRIL 在 ITP 中的研究还不多。本文应用酶联免疫法

(ELISA)检测了 27 例成人 ITP 患者的血清 BAFF 和 APRIL 的表达情况,以探讨其临床意义。

材料与方法

1. 病例资料:2007 年 7 月 ~ 2009 年 6 月本院门诊和住院患者 27 例,均符合 ITP 的诊断标准。其中男性 9 例、女性 18 例,年龄 18 ~ 72 岁,平均年龄 37.7 岁。将同期 25 名健康献血员作为对照组(血小板计数均在 $100.0 \times 10^9/\text{L} \sim 300.0 \times 10^9/\text{L}$ 之间),男性 16 例、女性 9 例,年龄 26 ~ 54 岁,平均年龄 33.6 岁。

2. 检测方法:全部试剂购自上海西唐生物科技有限公司。应用双抗夹心 ABC - ELISA 检测血清 BAFF 和 APRIL,制定标准曲线,计算结果。外周血的血小板(Plt)计数则应用常规方

作者单位:215400 苏州大学附属太仓医院

通讯作者:潘湘涛,电子信箱:panxiangtao@cscs.org.cn