

几种常见自身免疫性疾病诊断标准进展及展望

仲人前 杨再兴

作者单位:200003 上海市,第二军医大学长征医院实验诊断科

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.001

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)是指由于某些原因造成免疫系统对自身成分的免疫耐受减低或破坏,致使自身抗体或/和致敏淋巴细胞损伤自身器官组织而引起的疾病,表现为相应组织器官的功能障碍。临床上常将 AID 分为器官特异性和全身性(或系统性)两类。前者常见的有:强直性脊柱炎、1 型糖尿病、炎症性肠病、多发性硬化症、自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)等,所谓的器官特异性都是相对的,这些疾病也常会伴发多个组织、器官的损伤;后者常见的有:系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、硬皮病、干燥综合征、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等^[1]。

AID 的临床特征表现在:发病率逐年升高,且随地区、种族变化;以女性多见,病程较长,病情迁延反复,其严重程度与自身免疫应答呈平行关系,易伴发免疫缺陷病或恶性肿瘤;血中可检测到高滴度的自身抗体和/或与自身组织成分起反应的致敏淋巴细胞;组织器官的病理特征表现为免疫炎症,并且损伤范围与自身抗体或致敏淋巴细胞所针对的抗原分布相对应;有重叠现象,即一个患者可同时患一种以上的 AID,有些 AID 在血清学上的交叉重叠现象更为常见;大多 AID 尚无根治方法,但及时、正规的治疗可以明显改善症状、

减缓疾病进展。

1 几种常见 AID 诊断标准的发展状况

任何一种 AID 诊断标准的制定都需经过漫长的过程,并随临床和基础科学的发展而不断更新。但其中一些基本原则是不变的,包括:临床症状和体征、实验室常规检查、组织器官的功能检查、特殊免疫学检查等,以下介绍几种常见的 AID 的诊断标准进展。

1.1 SLE 国际上常采用美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)制定的 SLE 诊断标准。该标准最早于 1971 年提出,1982 年、1997 年进行了两次修订。几次修订的内容主要体现在免疫学检查,而原有的临床体征指标基本不变。1997 年 SLE 分类诊断标准见表 1。

该 11 项诊断标准中,在排除感染、肿瘤和其他结缔组织病后,符合 4 项或 4 项以上者,可诊断为 SLE,同时具备第 7 条肾脏病变即可诊断为狼疮性肾炎。

2012 年,系统性红斑狼疮国际临床协作组(systemic lupus international collaborating clinics, SLICC)通过研究提出了最新的 SLE 分类标准^[2],见表 2。SLE 确诊标准为:满足其中 4 项标准,包括至少 1 项临床标准和 1 项免疫学标准;或肾活检证实狼疮性肾炎,同时抗核抗体(antinuclear antibodies,

表 1 SLE 分类诊断标准(ACR, 1997 年)

分类	诊断标准
颧部红斑	遍及颧部的扁平或高出皮肤的固定性红斑,不累及鼻唇沟
盘状红斑	隆起的红斑上附有角质性鳞屑和毛囊栓塞;旧病灶可有角质皮肤萎缩性疤痕
光过敏	通过病史或查体,发现日光照射引起皮肤的红斑
口腔溃疡	口腔或鼻咽部无痛性溃疡
关节炎	非侵蚀性关节炎,可累及 2 个或 2 个以上周围关节,以关节肿胀、疼痛或渗液为特征
浆膜炎	①胸膜炎:胸痛、胸膜摩擦音或胸腔积液;②心包炎:心电图异常、心包摩擦音或心包积液
肾脏病变	①尿蛋白:24 h 尿蛋白定量>0.5 g 或定性>+++;②管型:红细胞管型、血红蛋白管型、颗粒管型或混合管型等
神经系统异常	①抽搐:非药物或代谢紊乱,如尿毒症、酮症酸中毒或电解质紊乱所致;②精神病:非药物或代谢紊乱所致
血液学异常	①溶血性贫血,伴网织红细胞增多;②白细胞减少,少于 4000/mm ³ ,至少 2 次;③血小板减少,低于 10 万/mm ³ ,除外药物影响;④淋巴细胞减少,少于 1500/mm ³
免疫学异常	①抗 dsDNA 抗体阳性;②抗可溶性核抗原抗体(包括抗 Sm 抗体)阳性;③抗磷脂抗体阳性(包括抗心磷脂抗体或狼疮抗凝物、或至少持续 6 个月的梅毒血清试验假阳性三者中至少一项阳性)
抗核抗体	免疫荧光,抗核抗体滴度异常或相当于该法的其他试验滴度异常,排除药物诱导的狼疮样综合征

表 2 SLE 的最新分类标准(SLICC, 2012 年)

分类	诊断标准
急性或亚急性皮肤狼疮	急性:颊部狼疮红斑(不包括颊部盘状红斑)、大疱性狼疮、中毒性表皮坏死松懈症、斑丘疹样狼疮、光敏性斑疹;亚急性:银屑病样皮疹和环状多形;性皮疹(该类皮损愈后不会留有瘢痕,但偶有色素脱失和毛细血管扩张)
慢性皮肤狼疮	典型盘状红斑、肥厚性(疣状)狼疮、黏膜狼疮、狼疮性脂膜炎(深部狼疮)、肿胀性狼疮、冻疮样狼疮以及盘状狼疮和扁平苔藓重叠
口腔溃疡	包括上腭、颊黏膜、舌和鼻咽部的溃疡(应排除诸如血管炎、白塞病、疱疹感染、炎性、肠病、反应性关节炎以及进食酸性食物等原因引起的溃疡)
非瘢痕性脱发	弥漫性稀疏或明显的因发质变脆而折断的发量减少(应排除斑秃、药物性脱发、缺铁所致的脱发以及雄激素相关的脱发)
2 个或 2 个以上关节滑膜炎	肿胀或侵蚀性或肿痛伴 30 min 以上晨僵
浆膜炎	典型浆膜炎超过 1 d 或胸腔积液或胸膜摩擦音;典型心包疼痛超过 1 d 或心包积液或心包摩擦音或心电图显示心包炎(应排除感染、尿毒症、Dressler 心包炎等原因引起的心包炎)
肾脏病变	尿蛋白/肌酐比或 24 h 尿蛋白或红细胞管型
神经病变	癫痫、精神病、多发性单神经炎、脊髓炎、外周或颅神经病变(排除原发性血管炎、感染、糖尿病等因素)、急性精神混乱状态(排除中毒、尿毒症、药物等因素)
溶血性贫血	-
白细胞减少或淋巴细胞减少	白细胞至少 1 次低于 4000/mm ³ (排除 Felty 综合征、药物、门脉高压等因素),或淋巴细胞至少 1 次低于 1000/mm ³ (排除激素、感染、药物等因素)
血小板减少	血小板至少 1 次低于 100 000/mm ³ (排除药物、门脉高压、血栓性血小板减少性紫癜等因素)
ANA 超过正常水平上限*	-
抗 dsDNA 抗体超过正常参考范围*	如采用 ELISA 方法,须 2 次超过正常参考范围
抗 Sm 抗体阳性*	-
抗磷脂抗体阳性*	符合下列一种情形:狼疮抗凝反应阳性、快速血浆反应素假阳性、出现中高水平的抗心磷脂抗体(包括 IgG、IgM 和 IgA)、β ₂ 糖蛋白阳性(包括 IgG、IgM 和 IgA)
补体降低*	包括 C ₃ 、C ₄ 和 50%补体溶血活性
直接 Coombs 试验阳性*	排除溶血性贫血

注:*为免疫标准

ANA)阳性或抗 dsDNA 抗体阳性。

与 1997 年的 ACR 标准相比,新的分类标准具有更高的敏感性为 97%(1997 年 ACR 标准敏感性为 83%),但特异性有所降低为 84%(1997 年 ACR 标准特异性为 96%),两种方法在诊断差异性上没有统计学意义。当然,新旧方法孰优孰劣,还需要进一步在其他人群中进行验证。

有文献^[3]报道抗核小体抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体等在 SLE 有较高的检出率。此外,有些自身抗体如 ANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗磷脂(antiphospholipid, APL)抗体等在 SLE 和抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)出现的前几年就可以在血清中检测到,其中抗 dsDNA 抗体平均为 2.7-9.3 年,ANA 出现更早。因此,检测血清自身抗体有助于对 SLE 的预测。

1.2 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA) RA 诊断标准由 ACR 于 1985 年制定,1987 年修订。1987 年 ACR 分类标准见表 3。

近 20 多年的临床观察和科学研究表明,RA 的发病年

龄、受累关节数目、C 反应蛋白持续升高等是预测疾病严重性的公认指标;抗角蛋白抗体(antikeratin antibodies, AKA)、抗核周因子、抗纤聚蛋白抗体、抗-RA33 抗体、抗 Sa 抗体、抗天然 II 型胶原抗体、抗 p68 抗体、抗 RA 相关核抗原抗体等等,尤其是抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptied, CCP)抗体具有较好的 RA 早期诊断价值,已广泛应用于 RA 的临床诊断;而抗 CCP 抗体、AKA、类风湿因子(rheumatoid factors, RF)IgM、RF IgA 等亦与疾病严重性(骨质侵蚀、关节畸形等)相关。然而 1987 年版的诊断标准有一个较大的缺陷,即无法对早期 RA 患者做出诊断。

因此,2010 年,欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)和 ACR 重新修订了 RA 的诊断标准^[4],见表 4。该标准分关节受累、血清学、急性时相反应物和症状持续时间四部分,总评分为 10 分。若总得分 ≥ 6 分,可确诊为 RA。越来越多的研究在更广泛的人群中证实,最新诊断标准有助于 RA 患者的早期诊断、鉴别诊断和早期治疗。

此外,RA 发病前也常会检测到自身抗体。RF 在 RA 出现

表 3 RA 分类标准及注释(ACR, 1987 年)

标准	注释
晨僵	关节内及周围的僵硬感在获得最大改善前至少持续 1 h
至少 3 个部位的关节炎	14 个关节区(包括双侧近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、膝关节、踝关节和跖趾关节)中, 3 个或 3 个以上关节区域同时有软组织肿胀或积液(而不是只有骨质增生)
手关节炎	近端指间关节、掌指关节及腕关节中, 至少 1 个关节区域有软组织肿胀或积液
对称性关节炎	同时累及左右两侧相同的关节区域(如双侧近端指间关节、掌指关节或跖趾关节受累), 但并不要求绝对对称
类风湿结节	在骨突部位、伸肌表面或近关节区域的皮下结节
血清 RF 阳性	血清 RF 量异常, 同样方法检测正常对照人群阳性率小于 5%(滴度 > 1:32)
影像学改变	在手和腕后前位的关节上有典型的 RA 影像学改变, 包括骨质侵蚀或关节局部及其邻近部位明确的骨质脱钙(仅有骨性关节炎改变不够)

注: 上述标准中 1~4 项至少持续 6 w, 7 项中符合 4 项或 4 项以上标准, 即可诊断为 RA

表 4 RA 分类新标准及注释(ACR/EULAR, 2010 年)

诊断标准	评分	
关节受累(0~5 分)	1 个大关节	0 分
	2~10 个大关节	1 分
	1~3 个小关节(无论大关节受累与否)	2 分
	4~10 个小关节(无论大关节受累与否)	3 分
	> 10 个关节(至少 1 个为小关节)	5 分
血清学(0~3 分)	RF 或抗 CCP 抗体均阴性	0 分
	RF 或抗 CCP 抗体至少 1 项低滴度阳性(高于正常人上限水平且低于 3 倍正常人上限水平)	2 分
	RF 或抗 CCP 抗体至少 1 项高滴度阳性(高于 3 倍正常人上限水平)	3 分
急性时相反应物(0~1 分)	C 反应蛋白或血沉均正常	0 分
	C 反应蛋白或血沉增高	1 分
症状持续时间(0~1 分)	< 6 w	0 分
	≥ 6 w	1 分

临床症状几个月到几年时间就能检测到, RF 阳性人群发生 RA 的风险性增加 20~40 倍, 尤其是高滴度患者。93% 的抗 CCP 抗体阳性患者在 3 年内出现 RA。因此, RF 和抗 CCP 抗体可以预测 RA 的发生。

1.3 APS APS 是指由 APL 抗体引起的一组临床综合征, 主要表现为血栓形成、习惯性流产、血小板减少等。APL 抗体是一组能与多种含有磷脂结构的抗原物质发生反应的抗体, 包括狼疮抗凝物、抗心磷脂(anticardiolipin, ACL)抗体、抗磷脂酰乙醇胺抗体、抗 β_2 糖蛋白-1(β_2 glycoprotein-1, β_2 -GP1)抗体和 APS 抗体等。既往 APS 的诊断主要根据 1998 年的 Sapporo 分类标准。2004 年进行了修订^[5](表 5)。明确诊断的条件是至少满足一条临床标准及一项实验室标准。

心瓣膜病、网状青斑、血小板减少症、肾脏病变、神经学表现、抗磷脂酰乙醇胺抗体、APS 抗体和抗凝血素抗体等临床和实验室特征也与 APS 相关, 但不能同时满足临床标准和实验室标准, 可以采用其他的 APS 诊断术语进行诊断, 如 APL 抗体或 APS 抗体相关心瓣膜病、网状青斑、血小板减少症、肾病等。

1.4 AIH AIH 的诊断原则上是一种排除性诊断, 在有典型组织学改变的基础上, 还须综合分析临床和生化特点、血清自身抗体和免疫球蛋白水平等。1993 年, 国际自身免疫性肝炎组织(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)首次提出 AIH 的诊断积分系统, 并于 1999 年进行了修改。2008 年简化了该积分系统(表 6)。两种积分系统对诊断 AIH 均有较大的价值, 1993 年的积分系统对诊断不典型 AIH(特别是自身抗体阴性的慢性肝炎)有帮助, 而简化的 2008 年 AIH 诊断标准简便可行, 更有利于鉴别或排除同时存在的其他免疫性疾病^[6]。

2 问题与展望

AID 确切的发病机制尚未明确, 治疗手段有限, 早期诊断是疾病治疗的关键。上述 AID 诊断标准为临床工作提供了规范和统一。回顾 SLE、APS 等诊断标准的发展过程可见, 由于各种疾病经典的临床症状体征已被人们广泛认识, 几次诊断标准的修改均主要发生于免疫血清学实验室诊断指标上。

血清自身抗体对于 AID 的诊断意义毋庸置疑。新的自身抗体的发现, 不仅为疾病的诊断提供新指标, 而且为了解 AID

发病机制提供了研究对象——靶位点。但是关于 AID 诊断和解释方面仍存在很多问题尚待解决。

2.1 疾病诊断精确度问题 ①完全符合以上标准的就诊患者容易诊断,但实际上,还存在不少症状体征不明显的早期患者,表现出相似症状的其他疾病患者和 AID 重叠综合征患者等。这些均为疾病的诊断,尤其是早期诊断增加了复杂性和挑战性。因此,临床医师不可完全拘泥于诊断标准,应对临床资料进行全面综合的分析判断。当患者出现不明原因的非典型症状时,例如:发热、乏力、体重下降、贫血、光敏性皮炎、关节痛、不孕、浆膜炎、癫痫、脱发、口腔溃疡、静脉炎及心、肺、肾损害等,均应考虑 AID 相关疾病的可能,并进行鉴别诊断^[7]。②虽然实验室检测为临床诊断提供了客观依据,但其最大的缺点是结果的假阳性和假阴性问题^[8]。尽管,近年来许多 AID 新诊断指标的出现,在一定程度上弥补了过去相关实验室检测灵敏度和特异性不高的缺陷,但实验室检测仍必须紧密结合临床。③排除实验室诊断指标灵敏度与特异性之间的固有矛盾,检测精确度的问题也未得到实验室的充分关注。例如,间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence, IIF)检测自身抗体时,一些实验室常忽视国际推荐值而使用自己的经验值,这就影响了不同实验室之间的可比性。

2.2 实验室诊断方法问题 目前,AID 的诊断主要根据临床

症状和一种或多种高效价的自身抗体的检测结果进行综合判断。自身抗体的实验室诊断常用方法有 IIF 法、免疫印迹法和酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)等。虽然这些方法的特异性、灵敏度均较好,但存在方法学上固有的问题。例如,对于 IIF,仅限于少数专业实验室可获取组织基质,而商业化基质的质量不一,容易导致背景染色强度不同。此外,该实验要求专业人员的手工操作和结果判断经验,导致处理量低和人员成本高等问题。各种技术都有其不可替代的作用,当 ELISA 的灵敏度令人满意时,其特异性会因制造者不同而变化,而使用 IIF 检测可减少此类问题的出现。IAIHG 自身免疫血清学委员会强调,当前的 ELISA 等技术是 IIF 的补充,而不应该取代 IIF^[9]。

2.3 诊断的标准化问题 近年来,由于新抗体分子的发现,以及基于分子水平检测抗体方法的引入等,AID 的诊断和临床研究取得了令人瞩目的进展^[10,11]。但是值得关注的是:①一些 AID 疾病的诊断标准尚未统一,影响了疾病研究的国际交流;一些疾病旧的诊断标准沿用至今,更新延滞;当前辅助 AID 诊断的指标中相当一部分不具疾病特异性等。公认的标志性自身抗体必须通过大量临床资料统计分析产生,开发、验证并推广新的特异性自身抗体的时间相对较长。②新抗体的特异性结果是否由质量保证程序认证的实验室所发

表 5 APS 分类(诊断)标准(2004 年)

分类	标准
临床标准	(1) 血栓形成 由影像学、超声或组织病理学证实的发生于任何组织器官的动、静脉或小血管血栓形成
	(2) 异常妊娠 以下 3 项中有 1 项或 1 项以上阳性: ①1 次或 1 次以上不明原因的孕 10 w 以上死胎; ②1 次或 1 次以上由于重度先兆子痫或严重胎盘功能衰竭导致的孕 34 w 或之前早产; ③连续 3 次以上无法解释的发生在孕 10 w 之前的自然流产
实验室标准	(1) 狼疮抗凝物 血浆狼疮抗凝物至少 2 次阳性,间隔 12 w 以上
	(2) ACL 抗体 ACL 抗体 IgG/IgM 由标准化的 ELISA 法检测至少 2 次中/高滴度(> 40 GPL/MPL, 或 > 99 百分位)阳性,时间间隔 12 w 以上
	(3) 抗 β_2 -GP1 抗体 抗 β_2 -GP1 抗体 IgG/IgM 由标准化的 ELISA 法检测至少 2 次(> 99 百分位)阳性,时间间隔 12 w 以上

表 6 AIH 的简化诊断标准(IAIHG, 2008 年)

变量	临界值	评分
ANA 或抗平滑肌抗体	1:40	1
ANA 或抗平滑肌抗体 或抗肝肾微粒体抗体 或抗可溶性肝抗原抗体	1:80 1:40 阳性	2*
IgG	正常范围上限	1
	正常范围上限 1.1 倍	2
肝脏组织(肝炎证据是必需条件)	与 AIH 相似	1
	典型 AIH	2
非病毒性肝炎	是	2

注: *为自身抗体的附加分值(最大值为 2);评分 ≥ 6 :可能是 AIH, ≥ 7 :确定为 AIH

布。质量保证问题可能发生于以下层面:第一层是进入市场前被推选参加质量保证程序的商业检测设备和试剂;第二层是半官方机构或其他组织运营的质量保证程序;第三层主要是承担相应责任的临床医师,他们必须针对疾病慎重选择检测项目,并基于实验室数据所提供的临床信息做出合理的诊疗决策。因此,不仅是检验师,临床医师也应该非常清楚当前主要免疫血清学诊断的优缺点。③实验室检测所用的进口或国产试剂盒是否存在不同批次试剂的差异而影响检验结果;而各实验室间的检测结果也存在是否具有可比性的问题,如何对检测指标进行质量控制是现今实验室诊断的重要课题。

3 参考文献

- 1 Okazaki K, Tomiyama T, Mitsuyama T, et al. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev*, 2014, 13: 451-458.
- 2 Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 2677-2686.
- 3 Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, et al. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of meta-analysis. *Autoimmun Rev*, 2012, 12: 97-106.
- 4 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2569-2581.
- 5 Lockshin MD. Update on Antiphospholipid Syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2008, 66: 195-197.
- 6 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2008, 48: 169-176.
- 7 Tsapas A, Liakos A, Paschos P, et al. A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 2014, 63: 584-592.
- 8 Walitt B, Mackey R, Kuller L, et al. Predictive value of autoantibody testing for validating self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol*, 2013, 177: 887-893.
- 9 Liberal R, Grant CR, Longhi MS, et al. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev*, 2014, 13: 435-440.
- 10 Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, et al. Current Concepts and Future Directions for the Assessment of Autoantibodies to Cellular Antigens Referred to as Anti-Nuclear Antibodies. *J Immunol Res*, 2014: 315179.
- 11 Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev*, 2014, 13: 120-127.

(收稿日期:2014-04-30)

(本文编辑:杨军)

消 息

2014 北大临床微生物与感染高峰论坛

由中华医学电子音像出版社、北京大学人民医院共同主办的“2014 北大临床微生物与感染高峰论坛”定于 2014 年 7 月 19-20 日在北京金台饭店召开。

本届大会由北京大学人民医院检验科主任王辉教授担任大会主席,会议邀请国内多名微生物学和免疫学领域的知名专家进行专题学术报告。与会专家将针对微生物免疫学领域的热点问题进行全面、深层次、多角度的交流与研讨,充分介绍国内外研究微生物学与免疫学的最新成果与新进展。会议将以专题讲座、病例讨论等多重形式进行学术交流,以提高教学效果,并附设相关药品、医疗设备和医学出版物展览。参会者将获得国家级 I 类继续医学教育学分。

目前大会正在紧张筹备之中,大会组委会诚挚地邀请您参加此次盛会,希望您带来最新学术成果参与交流,为共同

推动我国医疗卫生事业的繁荣与发展贡献力量!

1 时间与地点

大会时间:2014 年 7 月 19 日-20 日

大会地点:北京金台饭店

报到时间:2014 年 7 月 19 日

报到地点:北京金台饭店(北京市西城区地安门西大街 38 号)

2 联系方式

联系人:张老师

电 话:010-65245803

传 真:010-85158454

E-mail: zhangyanchao@cma.org.cn