

抗核抗体谱检测在自身免疫性疾病 诊断中的价值

王立英 刘伟 唐志琴 段继慧

作者单位:300192 天津市,天津市第一中心医院检验科

【摘要】 目的 分析自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)患者抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)谱检测结果,评价 ANA 谱在诊断 AID 中的应用价值。**方法** 选择 2012 年 5 月-2013 年 5 月于我院就诊的 AID 患者 513 例,非 AID 患者 353 例,并对其 ANA 谱的检测结果进行回顾性分析。**结果** 系统性红斑狼疮组抗 dsDNA 抗体、抗组蛋白抗体、抗核小体抗体、抗 SM 抗体、抗 SSA 抗体、抗 rRNP 抗体阳性率均高于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);混合性结缔组织病组抗 U1RNP 抗体、抗 SSA 抗体阳性率均高于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);干燥综合征组抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体阳性率均高于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);进行性系统性硬化病组抗 SCL-70 抗体、抗 CENP-B 抗体阳性率均高于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);多发性肌炎/皮肌炎组抗 JO-1 抗体阳性率高于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。当抗组蛋白抗体、抗核小体抗体、抗 rRNP 抗体和抗 dsDNA 抗体同时阳性时,系统性红斑狼疮组阳性率显著高于混合性结缔组织病组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** ANA 谱检测对 AID 的诊断及鉴别诊断有重要价值。

【关键词】 自身免疫性疾病;抗核抗体谱;诊断

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.006

The value of antinuclear antibody series in autoimmune diseases diagnosis

WANG Li-ying, LIU Wei, TANG Zhi-qin, et al. Department of Clinical Laboratory, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

【Abstract】 Objective To evaluate the value of antinuclear antibody (ANA) series tests in the diagnosis of autoimmune diseases (AID). **Methods** 513 cases AID patients and 353 cases without AID patients were selected from May 2012 to May 2013. And results of ANA series tests in these patients were analyzed retrospectively. **Results** The positive rates of anti-dsDNA antibody, anti-histone antibody, anti-nucleosomes antibody, anti-SM antibody, anti-SSA antibody, anti-rRNP antibody in systemic lupus erythematosus (SLE) group were all higher than those of control group, and the differences all had statistical significance ($P < 0.05$). The positive rates of anti-U1RNP antibody and anti-SSA antibody in mixed connective tissue disease (MCTD) were all higher than those of control group, and the differences all had statistical significance ($P < 0.05$). The positive rates of anti-SSA antibody and anti-SSB antibody in primary Sjogren's syndrome group, and anti-SCL-70 antibody and anti-CENP-B antibody in progressive systemic sclerosis group, and anti-JO-1 antibody in polymyositis and dermatomyositis group were all higher than those of control group, and the differences all had statistical significance ($P < 0.05$). The positive rate of anti-histone antibody, anti-nucleosomes antibody, anti-rRNP antibody and anti-dsDNA antibody all together positive in SLE group was higher than that of MCTD group, and the difference had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** ANA series tests have great significance in the discrimination diagnosis and diagnosis of the AID.

【Key words】 Autoimmune disease; Antinuclear antibody series; Diagnosis

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)是一种与自身免疫密切相关,血清中可出现多种自身抗体并由此引起多系统多脏器受累的多样化疾病,又称风湿性疾病。如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE),混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD),干燥综合征(Sjogren's

syndrome, SS),进行性系统性硬化病(progressive systemic sclerosis, PSS),多发性肌炎/皮肌炎(polymyositis and dermatomyositis, PM/DM)等^[1]。AID 临床表现错综复杂,任何年龄均可发病,发病过程中常导致组织和器官的损伤。AID 患者在细胞免疫和体液免疫方面都有很多异常,多种自身抗体的

出现对 AID 的发病和诊断具有重要意义,有些自身抗体不仅存在于一种 AID 中,也可存在于几种 AID 中^[2,3]。检测这些自身抗体有助于 AID 的诊断和鉴别诊断,本文研究对 2012 年 5 月至 2013 年 5 月我院 513 例 AID 患者血清中的多种自身抗体检测结果进行回顾性分析,以探讨抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 谱对不同 AID 的诊断及鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2012 年 5 月-2013 年 5 月于我院就诊的 AID 患者 513 例,女 457 例,男 56 例;年龄 15~79 岁,平均年龄(42.3±11.1)岁。其中 SLE 患者 91 例, MCTD 患者 319 例, SS 患者 77 例, PSS 患者 5 例, PM/DM 患者 21 例,每种疾病诊断均符合美国风湿病协会诊断标准^[4]。对照组选取我院同期非 AID 住院患者 353 例,女 122 例,男 231 例;年龄 17~85 岁,平均年龄(46.7±13.2)岁。其中不同肾病患者 109 例,不同血液病患者 116 例,皮肤病患者 63 例,甲状腺疾病患者 37 例,糖尿病患者 18 例,慢性肝炎患者 10 例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与分离 采集所有受试者清晨空腹静脉血 3 ml,静置 30 min 后,以离心半径 10 cm, 3500 r/min 离心 8 min 分离血清。

1.2.2 ANA 谱检测 ANA 谱检测采用欧蒙免疫印迹法,试剂盒为德国欧蒙公司生产,严格按照操作说明书进行检测。首先,按比例稀释血清进行抗原抗体反应,然后加入酶标抗体进行反应,最后加入显色剂显色,结果以出现一条黑色标志线判为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析,计数资料比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 AID 组患者与对照组患者 ANA 谱检测结果 91 例 SLE 患者抗 dsDNA 抗体、抗组蛋白抗体、抗核小体抗体、抗 SM 抗体、抗 SSA 抗体、抗 rRNP 抗体阳性率分别为 46.2% ($\chi^2 = 152.986$)、37.4% ($\chi^2 = 121.343$)、35.2% ($\chi^2 = 122.474$)、19.8% ($\chi^2 = 67.141$)、60.4% ($\chi^2 = 133.904$)、28.6% ($\chi^2 = 78.116$) 高于对照组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。319 例 MCTD 患者抗 U1RNP 抗体、抗 SSA 抗体阳性率分别为 48.9% ($\chi^2 = 207.408$)、32.0% ($\chi^2 = 63.928$) 高于对照组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。77 例 SS 患者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体阳性率分别为 75.3% ($\chi^2 = 182.543$)、39.0% ($\chi^2 = 105.651$) 高于对照组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。PSS 组 5 例患者抗 SCL-70 抗体、抗 CENP-B 抗体阳性率分别为 40.0% ($\chi^2 = 93.589$)、20.0% ($\chi^2 = 12.743$) 高于对照组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。21 例 PM/DM 患者抗 JO-1 抗体阳性率为 19.0% ($\chi^2 = 42.886$) 高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 抗 dsDNA 抗体、抗组蛋白抗体、抗核小体抗体、抗 rRNP 抗体同时阳性时, SLE 组与 MCTD 组阳性结果比较 当抗 dsDNA 抗体、抗组蛋白抗体、抗核小体抗体、抗 rRNP 抗体四种抗体同时阳性时, SLE 组阳性率显著高于 MCTD 组阳性率,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 29.666, P < 0.05$),见表 2。

3 讨论

AID 是一种与自身免疫关系密切的疾病,在患病过程中,既有 T 细胞参与的细胞免疫,也有 B 细胞活化产生的体液免疫,多种自身抗体的出现使其

表 1 不同 AID 组患者与对照组 ANA 谱阳性率检测结果比较 [n(%)]

ANA 谱	SLE 组	MCTD 组	SS 组	PSS 组	PM/DM 组	对照组
抗 SM 抗体	18(19.8)*	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
抗组蛋白抗体	34(37.4)*	35(11.0)	8(10.4)	0(0.0)	1(4.8)	4(1.1)
抗 rRNP 抗体	26(28.6)*	14(4.4)	3(3.9)	0(0.0)	0(0.0)	6(1.7)
抗核小体抗体	32(35.2)*	27(8.5)	4(5.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.6)
抗 dsDNA 抗体	42(46.2)*	19(6.0)	2(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	5(1.4)
抗 U1RNP 抗体	26(28.6)	156(48.9)*	5(6.5)	0(0.0)	1(4.8)	5(1.4)
抗 SSA 抗体	55(60.4)*	102(32.0)*	58(75.3)*	1(20.0)	1(4.8)	27(7.6)
抗 SSB 抗体	9(9.9)	23(7.2)	30(39.0)*	0(0.0)	0(0.0)	8(2.3)
抗 SCL-70 抗体	2(2.2)	8(2.5)	0(0.0)	2(40.0)*	0(0.0)	1(0.3)
抗 CENP-B 抗体	1(1.1)	13(4.1)	3(3.9)	1(20.0)*	0(0.0)	4(1.1)
抗 JO-1 抗体	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	4(19.0)*	2(0.6)

注: *与对照组比较, $P < 0.05$

表 2 SLE 组与 MCTD 组抗 dsDNA 抗体、抗组蛋白抗体、抗核小体抗体、抗 rRNP 抗体同时阳性的阳性率比较 [n(%)]

组别	例数	四种抗体同时阳性的阳性率
SLE 组	91	17(18.7)
MCTD 组	319	11(3.4)

临床表现复杂多样,寻找与 AID 诊断密切相关的血清学指标十分重要。ANA 谱正是对血清中的多种自身抗体进行检测,目前,ANA 谱已包括抗细胞核、细胞浆、细胞骨架、细胞分裂周期蛋白等不同临床意义的三十余种自身抗体^[5]。ANA 见于多种 AID,因此,检测 ANA 谱对 AID 的诊断及鉴别诊断具有重要意义及应用价值。

SLE 患者免疫调节异常,在细胞凋亡过程中,吞噬细胞不能完全吞噬染色质断裂所释放的核酸,从而可产生多种 ANA。本文研究结果显示,SLE 患者多种自身抗体阳性率均高于对照组,且差异有统计学意义,与上述观点一致。抗 SM 抗体是酸性糖蛋白,几乎仅见于 SLE 患者血清中,因其特异性高,是目前公认的诊断 SLE 的血清标志性抗体,阳性率为 5%~30%^[6]。本文研究结果显示,仅 SLE 组抗 SM 抗体阳性率为 19.8%,其余 AID 组均为阴性,表明抗 SM 抗体对 SLE 的诊断具有较高的特异性。抗 dsDNA 抗体是 SLE 高度特异性抗体,已作为 SLE 的诊断标准之一^[5]。本文研究结果显示,SLE 组抗 dsDNA 抗体阳性率为 46.2%,显著高于对照组,抗 dsDNA 抗体的表达也可随有效药物治疗后降低甚至转阴。抗核小体抗体在 SLE 患者血清中为主要自身抗原,近年的研究^[7]已得到证实,SLE 患者核小体过度释放,不但使同源 B 细胞产生抗核小体抗体,而且还引起抗 dsDNA 抗体和抗组蛋白抗体的形成。有研究^[8]表明,抗核小体抗体检测对 SLE 的诊断具有越来越重要的意义。本文研究结果显示,抗核小体抗体阳性率在 SLE 组中最高,为 35.2%,其次为 MCTD 组(8.5%)。本文研究还发现,抗核小体抗体阳性可出现在抗 dsDNA 抗体检测阴性患者血清中,也可出现在抗 SM 抗体、抗组蛋白抗体检测为阴性的患者血清中,提示抗核小体抗体在疾病的诊断中可以弥补其他抗体的不足。

研究^[9]表明,抗 rRNP 抗体与中枢神经系统、肾脏受累有关。动物实验^[10]表明,抗 dsDNA 抗体、抗核小体抗体与早期狼疮肾炎的形成有密切关系。抗组蛋白抗体虽不具有诊断特异性,但有学者^[11]认为可参与狼疮肾炎的发病。由本文研究结果可以看出,抗

组蛋白抗体、抗核小体抗体、抗 rRNP 抗体、抗 dsDNA 抗体四种抗体同时阳性出现在 SLE 组的几率比 MCTD 组高出很多,预示 SLE 患者发生狼疮肾炎的可能性较高。这与学者 Bruner 等^[12]的研究报道相一致。

本文研究结果显示,抗 U1RNP 抗体阳性率在 MCTD 组为 48.9%,SLE 组为 28.6%,SS 组为 6.5%,PM/DM 组为 4.8%,表明抗 U1RNP 抗体是 MCTD 的特异性抗体,阳性率最高,同时,其对 SLE 诊断也具有一定辅助意义。

抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体是 SS 的特异性抗体,本文研究结果显示,抗 SSB 抗体阳性率在 SS 组最高为 39.0%,抗 SSA 抗体在 SS 组、SLE 组阳性率分别为 75.3%、60.4%,与陆俊忠等^[13]报道抗 SSA 抗体阳性率在 SS 组、SLE 组中分别为 72.5%、64.0%,抗 SSB 抗体在 SS 组中为 42.5%的结果基本一致,说明抗 SSB 抗体是 SS 特异性抗体。抗 SSB 抗体仅在少数 SLE 患者中出现,阳性率为 10%~15%。本文研究中,SLE 组抗 SSB 抗体阳性率为 9.9%。抗 SSA 抗体与抗 SSB 抗体常同时检测出,联合检测对提高 SS 的诊断有重要意义。

本文研究结果显示,PSS 组抗 SCL-70 抗体阳性率为 40.0%,在其他 AID 组和对照组极少阳性,表明抗 SCL-70 抗体是 PSS 标志性抗体^[5],提示抗 SCL-70 抗体检测对 PSS 诊断有重要价值。本文研究中 PSS 组抗 SCL-70 抗体阳性率结果低于文献^[14]报道的 66.7%,考虑可能与本文研究样本量较少有关,应加大样本量进行进一步检测。抗 CENP-B 抗体是局限型 PSS 特异性抗体,阳性率平均为 30%,在其他 AID 阳性率小于 5%^[15]。本文研究结果显示,PSS 组抗 CENP-B 抗体的阳性率为 20.0%,而 SLE 组、MCTD 组、SS 组阳性率均小于 5%,需要特别指出的是抗 CENP-B 抗体与抗 SCL-70 抗体很少同时检测出,抗 CENP-B 抗体也不能用于弥漫性硬皮病的诊断。

抗 JO-1 抗体多为 PM/DM 的血清标志性抗体,阳性率为 20%~30%,抗体的效价与疾病的活动性相关。本文研究结果显示,PM/DM 组抗 JO-1 抗体阳性率为 19.0%,其他 AID 组几乎阴性,提示抗 JO-1 抗体对 PM/DM 的诊断具有较高的特异性。

总之,靶抗原的不同造成多种自身抗体的出现,ANA 谱检测十多种自身抗体的高表达对帮助诊断 AID 提供了依据,具有很好的应用价值。有些自身抗体可存在于几种 AID 中,联合检测可提高试验的敏

感性和阴性预测值,可提高诊断准确率。本文研究血清 ANA 谱检测仅是自身抗体中的一小部分,正确认识 ANA 系列中每一项抗体的价值意义,对 AID 的诊断及鉴别诊断具有重要的指导作用。

4 参考文献

- 1 叶任高,陆再英,主编.内科学.第 5 版.北京:人民卫生出版社,2001,891-892.
- 2 Heidenreich U, Mayer G, Herold M, et al. Sensitivity and specificity of autoantibody tests in the differential diagnosis of lupus nephritis. *Lupus*, 2009, 18: 1276-1280.
- 3 吴东海.风湿病的实验室检查.中华内科杂志,1998,37:353-354.
- 4 叶冬青,主编.红斑狼疮.第 1 版.北京:人民卫生出版社,2006,480-504.
- 5 Tang X, Huang Y, Deng W, et al. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89: 62-67.
- 6 葛文亮.抗核抗体谱的检测在自身免疫性疾病诊断中的价值.放射免疫学,2008,21:383-384.
- 7 Bruns A, Blass S, Hausdorf G, et al. Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 2307-2315.

- 8 马悦,邓春艳,徐国莉,等.抗核小体抗体在系统性红斑狼疮诊治中的应用价值.2008,12:135-136.
- 9 郭辉,李荣山,罗静.抗核小体抗体与抗双链 DNA 在狼疮肾炎血清的表达及其临床意义.临床医药实践,2009,18:814-816.
- 10 张道强,谭建华.抗核抗体及特异性抗核抗体谱检测在自身免疫性疾病中的意义.医学检验与临床,2009,20:59-61.
- 11 徐兆珍,贾秀志.抗核抗体系列检测对狼疮性肾炎进行鉴别诊断的临床意义.2011,34:73-76.
- 12 Bruner BF, Guthridge JM, Lu R, et al. Comparison of autoantibody specificities between traditional and bead-based assays in a large diverse collection of patients with systemic lupus erythematosus and family members. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 3677-3686.
- 13 陆俊忠,付启云,张迎梅,等.抗核抗体、抗 ENA 抗体谱联合检测对诊断弥漫性结缔组织病的意义.中国实验方剂学,2011,17: 238-239.
- 14 何建伟,李静,程江,等.抗核抗体谱检测在弥漫性结缔组织病诊断中的价值.中国全科医学,2011,14:1968-1969.
- 15 Mahler M, You D, Baron M, et al. Anti-centromere antibodies in a large cohort of systemic sclerosis patients: comparison between immunofluorescence, CENP-A and CENP-B ELISA. *Clin Chim Acta*, 2011, 412: 1937-43.

(收稿日期:2014-04-01)

(本文编辑:陈淑莲)

消 息

2014 美国临床化学协会大会

美国临床化学协会是一个由国际科学/临床实验室的专业人士、医生、科研人员、临床化学和其他临床实验室人员,以及涉及科学的其他人士成立的医疗组织。旨在促进临床化学和实验室医学的国际化发展。协会成立于 1948 年,现在协会会员分布在 93 个国家,成员有 11 000 位,30%的成员是国际性的科研人员。总部设在华盛顿特区。协会出版的期刊有:临床化学杂志、临床实验室新闻、临床检验策略、法医尿液毒品检验快讯、协理会新闻等。

目前协会平均每年可有 200 个研究成果成为国际领先科研成果。协会开展以及赞助的科学会议每年几十个,其中年度科学会议与临床实验室博览会自 1950 年开始举办。在 2007 年的展会上,共有 656 家公司参展,参展面积达 19 877 平方米。共有 11 274 名观众参观了此次美国临床实验室年度会议和博览会。

此次会议的亮点是将展示更多的创新并有充足时间研讨。大会主要议题:分子水平上的代谢综合征、基因组编程、人类遗传变异小分子灵敏度、临床化学、血液学、临床实验室分子生物学和医学等。

在此,诚挚邀请您参加此次盛会,加入到您的国际朋友和同道中来,同时希望您的研究成果在此次会议上脱颖而出!

1 会议时间及地点

会议时间:2014-07-27 至 2014-07-31

会议地点:美国芝加哥麦考密会议中心

2 联系方式

联系人:何欢妮(FWS 国际医学会议网)

电 话:15010323521;010-64135075-8008

E-mail:fws1031@fwsevents.com