

联合检测 AnuA 和抗 dsDNA 抗体 对系统性红斑狼疮的诊断价值

徐腾飞 吴海鸥

作者单位: 264200 威海市, 威海市立医院

通讯作者: 徐腾飞, Email: tengfeixu@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.012

【摘要】 目的 探讨联合检测血清中抗核小体抗体 (AnuA) 和抗双链 DNA (dsDNA) 抗体对系统性红斑狼疮 (SLE) 诊断及病情评估的价值。方法 选择 2013 年 8 月至 2015 年 9 月威海市立医院收治的 85 例 SLE 患者为 SLE 组, 同期 60 例其他风湿性疾病或自身免疫病患者作为对照组。对两组患者血清 AnuA 和抗 dsDNA 抗体及抗 Sm、SSA、SSB 抗体检测结果进行比较分析, 观察 AnuA 和抗 dsDNA 抗体诊断 SLE 的敏感度和特异度。结果 SLE 组 AnuA 和抗 dsDNA 抗体阳性率均明显高于对照组 [AnuA: 55.3% (47/85) 比 6.7% (4/60), 抗 dsDNA 抗体: 45.9% (39/85) 比 6.7% (4/60), P 均 < 0.01], 两者联合检测的阳性率为 49.4% (42/85); SLE 组抗 Sm 抗体阳性率明显高于对照组 [17.6% (15/85) 比 3.3% (2/60), $P < 0.01$], 但 SLE 组和对对照组抗 SSA 抗体阳性率 [68.2% (58/85) 比 61.7% (37/60)] 和抗 SSB 抗体阳性率 [21.2% (18/85) 比 31.7% (19/60)] 比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。AnuA 和抗 dsDNA 抗体诊断 SLE 的特异度较高, 均为 93.3%, 但敏感度较低 (分别为 45.8% 和 55.3%); 而二者联合检测的敏感度为 59.3%, 特异度为 86.7%。在 AnuA 和 (或) 抗 dsDNA 抗体阳性的 SLE 患者中, 血常规及肾功能等实验室指标较 2 种抗体均阴性患者升高 2 倍以上 (P 均 < 0.05)。结论 AnuA 和抗 dsDNA 抗体联合检测对 SLE 诊断效率高于单独检测两种抗体, 且对 SLE 疾病活动性有评估价值。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 抗核小体抗体; 抗双链 DNA 抗体

Significance of combined detection of AnuA and anti-dsDNA antibody in systemic lupus erythematosus
XU Teng-fei, WU Hai-ou. Weihai City Hospital, Weihai 264200, China

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic significance and disease assessment of combined detection of antinucleosome antibody (AnuA) and anti-dsDNA antibody in serum in systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** Eighty-five patients with SLE admitted to Weihai City Hospital from August 2013 to September 2015 were enrolled, and 60 patients with other rheumatic diseases or autoimmune diseases were served as control group. The serum levels of AnuA and anti-dsDNA antibody were recorded. The results of anti-Sm, anti-SSA and anti-SSB antibodies were compared. The sensitivity and specificity of SLE diagnosis for AnuA and anti-dsDNA antibody were analyzed. **Results** Compared with control group, positive rates of AnuA and anti-dsDNA antibody in SLE group were significantly increased [AnuA: 55.3% (47/85) vs. 6.7% (4/60), anti-dsDNA antibody: 45.9% (39/85) vs. 6.7% (4/60), P all < 0.01]. The positive rate of combined detection was 49.4% (42/85) in SLE group. The positive rate of anti-Sm antibody in SLE group was significantly higher than that of control group [17.6% (15/85) vs. 3.3% (2/60), $P < 0.01$], but there was no significant difference in the positive rates of anti-SSA antibody [68.2% (58/85) vs. 61.7% (37/60)] and anti-SSB antibody [21.2% (18/85) vs. 61.7% (37/60)] between SLE group and control group (P all > 0.05). The specificity of AnuA and anti-dsDNA antibody in the diagnosis of SLE was higher, both 93.9%, but the sensitivity was lower (45.8% and 55.3% respectively). The sensitivity of combination of AnuA and anti-dsDNA was 59.3%, and the specificity was 86.7%. In patients with SLE whose AnuA or anti-dsDNA antibody was positive, routine blood, kidney function and serum complement tests were obviously different from negative patients (P all < 0.05). **Conclusion** Combined detection of AnuA and anti-dsDNA antibody could improve the diagnosis efficiency of SLE as compared with AnuA or anti-dsDNA alone, and have application values in disease activities of SLE.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus; Antinucleosome antibody; Anti-dsDNA antibody

系统性红斑狼疮(SLE)是一种免疫功能紊乱的弥漫性结缔组织病,其主要特征是患者体内产生多种核抗原的自身抗体,导致免疫沉积而引发的各种病变。研究表明,检测 SLE 患者外周血 T 细胞和免疫球蛋白水平有利于了解机体的免疫状态,对寻找有效方法重建免疫平衡、调节体内免疫失衡状态具有重要意义^[1]。此外,诊断 SLE 还主要依赖于实验室抗核抗体谱检查,包括抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA(dsDNA)抗体、抗 Sm 抗体等,其中以抗 dsDNA 抗体及抗 Sm 抗体最为特异,抗 Sm 抗体对诊断 SLE 特异性较高,但敏感性较低。抗 dsDNA 抗体含量与 SLE 病情有关,可用于监测 SLE 病情变化及药效观察^[2]。抗核小体抗体(AnuA)是近年发现的一种较特异的自身抗体,研究显示 AnuA 与 SLE 的发病及病理变化相关^[3]。AnuA 可出现在疾病进程的各个时期,在 SLE 诊断中弥补其他抗体的不足,如用于抗 dsDNA 抗体阴性 SLE 患者的诊断^[4]。本研究旨在探讨联合检测血清 AnuA、抗 dsDNA 抗体对 SLE 的诊断及病情评估价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选择 2013 年 8 月至 2015 年 9 月威海市立医院收治的 SLE 患者 85 例,均符合美国风湿病协会标准;男性 11 例,女性 74 例;年龄 12~78 岁,平均(40.9±7.0)岁。选取同期本院 60 例其他风湿性疾病或自身免疫性疾病患者作为对照组。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 血清相关抗体测定 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 AnuA 水平,以酶标仪读取 450 nm 波长处吸光度(A)值,以 > 20 kU/L 为阳性。采用间接免疫荧光法检测抗 dsDNA 抗体水平,采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体水平,试剂盒均购自德国欧蒙公司,操作严格按说明书进行。

1.2.2 血常规、肾功能测定 观察患者血常规及肾功能的变化。

1.3 统计学处理 使用 SAS 8.0 软件进行统计分析,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组抗 dsDNA 抗体和 AnuA 相关抗体阳性率比较 SLE 组 AnuA 和抗 dsDNA 抗体阳性率明显高于对照组,差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.01);

AnuA 联合抗 dsDNA 抗体阳性率为 49.4%。SLE 组抗 Sm 抗体阳性率明显高于对照组(*P* < 0.01),但两组抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体阳性率比较差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 两组 AnuA 及抗 dsDNA、Sm、SSA、SSB 抗体阳性率比较

组别	例数 (例)	阳性率 [% (例)]					
		AnuA	抗 dsDNA 抗体	抗 Sm 抗体	抗 SSA 抗体	抗 SSB 抗体	AnuA 联合抗 dsDNA 抗体
SLE 组	85	55.3(47)	45.9(39)	17.6(15)	68.2(58)	21.2(18)	49.4(42)
对照组	60	6.7(4)	6.7(4)	3.3(2)	61.7(37)	31.7(19)	
χ^2 值		36.480	25.930	6.960	0.670	2.030	
<i>P</i> 值		< 0.010	< 0.010	0.008	0.410	0.150	

注:空白代表无此项

2.2 相关抗体诊断 SLE 的敏感度和特异度比较 联合检测 AnuA 和抗 dsDNA 抗体的敏感度、特异度都较高,诊断 SLE 的准确率亦较高,AnuA 和抗 dsDNA 抗体单独及联合检测敏感性和特异性比较见表 2。

表 2 相关抗体诊断 SLE 的敏感度和特异度

抗体	敏感度 (%)	特异度 (%)
AnuA	45.8	93.3
抗 dsDNA 抗体	55.3	93.3
抗 Sm 抗体	17.6	96.7
抗 SSA 抗体	68.2	38.3
抗 SSB 抗体	21.2	68.3
AnuA 联合抗 dsDNA 抗体	59.3	86.7

2.3 两组血常规和肾功能比较 AnuA 和(或)抗 dsDNA 抗体阳性的 SLE 患者血常规和肾功能异常的发生率较两者均呈阴性的患者升高 2 倍以上(*P* 均 < 0.05)。

3 讨论

目前 SLE 诊断和病情分析主要通过检测患者血清中抗核抗体谱来进行,抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体及抗 SSB 抗体均有较高的特异性,但敏感性较低,不利于早期诊断,也不会随着患者病变进展而发生改变,对于病情判断无意义。本研究显示,抗 dsDNA 抗体及 AnuA 与 SLE 疾病活动性关系密切,对诊断 SLE 有较高的特异性,且与病情有关,随着病情的控制,抗体滴度下降或消失,可以监测 SLE 病情变化,并进行药效观察^[5-6]。临床研究表明,AnuA 是多种抗核抗体出现的根源,裸 DNA 凋亡过程中释放出

的 AnuA 才是 SLE 真正的“驱动性抗原”,最终启动自身免疫反应^[7]。细胞受致病因素破坏时可释放出 AnuA,诱导产生大量的自身抗体,包括抗 dsDNA 抗体及 AnuA,虽然 AnuA 与 dsDNA、抗组蛋白抗体(AHA)同属抗核抗体中 AnuA 家族^[8],但其出现于疾病的不同阶段,因此不能被同时检出^[9],早期以 AnuA 为主,先于其他抗核抗体,因此,AnuA 对于早期诊断 SLE 有重大意义。有研究表明,AnuA 与抗 dsDNA 抗体高度相关,且与 SLE 肾脏疾病活动度密切相关^[10]。研究显示,AnuA 浓度与 SLE 疾病活动指数(ADI)评分有显著相关性^[11]。

SLE 早期阶段血清抗体以 AnuA 为主,检测 AnuA 有助于 SLE 早期诊断。而 AnuA 与抗 dsDNA 抗体联合检测对 SLE 的诊断及评估的相关报道较少。有研究表明,联合检测 AnuA 与抗 dsDNA 抗体可使 SLE 诊断的敏感度提高到 75% 以上^[12]。本研究也发现,联合检测 AnuA 和抗 dsDNA 抗体的敏感度、特异度均较高,诊断 SLE 的准确率也较高,且 AnuA 和(或)抗 dsDNA 抗体阳性时,患者血常规和肾功能异常发生率明显增高,说明两者与病情活动期的病理变化相关,对 SLE 活动期患者及时对症治疗重大意义。

综上所述,AnuA 与抗 dsDNA 抗体联合检测的意义相对于自身抗体单独检测的效果更好,尤其对于处于病情活动期的患者。

4 参考文献

1 张素贞,张有成,张斌.观察系统性红斑狼疮患者细胞免疫及体液免疫功能的改变.实用检验医师杂志,2010,2:42-43.

- 黄毅,伍平安,马晓宁,等.抗核抗体、抗双链 DNA 抗体与红斑狼疮活动期的相关性.福建医科大学学报,2003,37:425-426.
- 许珂,李小峰,胡学芳,等.系统性红斑狼疮血清抗核小体抗体水平及意义的探讨.中华风湿病学杂志,2005,9:72-76.
- 周磊,高波,高泉.联合检测多种自身抗体在诊断系统性红斑狼疮中的价值.中国医药指南,2014,12:195.
- 冯金萍.自身抗体联合检测在系统性红斑狼疮诊断中的临床价值分析.中国医药指南,2013,11:142-143.
- 张忠源,叶桂云,胡望平,等.四种抗体在系统性红斑狼疮中的应用探讨.国际检验医学杂志,2012,33:1394-1395.
- 杨启红,戴仲珊,周国兵.自身抗体联合检测在系统性红斑狼疮诊断中的效果分析.现代医药卫生,2014,30:1847-1848.
- Gutiérrez-Adrianzén OA, Koutouzov S, Mota RM, et al. Diagnostic value of anti-nucleosome antibodies in the assessment of disease activity of systemic lupus erythematosus: a prospective study comparing anti-nucleosome with anti-dsDNA antibodies. J Rheumatol, 2006, 33:1538-1544.
- Wu JF, Yang YH, Wang LC, et al. Antinucleosome antibodies correlate with the disease severity in children with systemic lupus erythematosus. J Autoimmun, 2006, 27:119-124.
- Campos LM, Kiss MH, Scheinberg MA, et al. Antinucleosome antibodies in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. Lupus, 2006, 15:496-500.
- 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 metanalysis. Autoimmun Rev, 2012, 12:97-106.
- 罗静,郭琚,王彩虹,等.抗自身抗体与系统性红斑狼疮疾病活动性及狼疮肾炎关系的探讨.中国药物与临床,2009,9:922-925.

(收稿日期:2016-04-25)

(本文编辑:邸美仙)

消 息

中华医学会第 12 次全国检验医学学术会议通知

由中华医学会、中华医学会检验分会主办的中华医学会第 12 次全国检验医学学术会议(简称 2016 年全国检验医学大会)将于 2016 年 9 月 21 日至 24 日在重庆举行。这是中华医学会检验分会举办的大规模检验学界学术会议,也将是 2016 年度我国检验医学的一次盛会。本次会议将涵盖临床检验和实验室管理各领域最新的研究成果和发展趋势,并将对检验医学所面临的新形势和新挑战进行广泛充分的交流探讨。届时将邀请国际、国内一流专家与会进行专题报告。会议还将举办继续教育、检验摄影图片展、临床实验室设备新技术交流和展览会。全体参会者可获国家级医学继续教育学分。欢迎全国检验医学界同仁踊跃投稿参会。

1 会议时间:2016 年 9 月 21 日至 24 日,9 月 21 日注册,9 月 22 日至 24 日进行大会报告、专题分会、卫星会议等学术活动

2 会议地点:重庆国际会议展览中心(重庆市南岸区江南大道 2 号)

3 大会秘书处联系方式

联系人:贾玲

电话:+86(10)85158129

传真:+86(10)85158132

Email:lilyjia@163.com

地址:北京东四西大街 42 号 100710