

# 59 例抗中性粒细胞胞质抗体阳性患者的结果分析

耿娅萍 白志瑶 尹春琼 包艳 马丽娟

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院检验科

通信作者: 耿娅萍, Email: 447446385@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.02.011

**【摘要】** 目的 分析抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 阳性患者的实验室检测结果和临床表现, 以提高 ANCA 相关性疾病的诊断水平, 同时降低漏诊、误诊率。方法 选择 2015 年 7 月—2018 年 9 月在曲靖市第二人民医院门诊及住院患者 2 042 例, 采用间接免疫荧光试验 (IIF) 检测 ANCA, 阳性抗体分为核周型抗中性粒细胞胞质抗体 (p-ANCA)、胞质型抗中性粒细胞胞质抗体 (c-ANCA) 和不典型抗中性粒细胞胞质抗体 (不典型 p-ANCA 和不典型 c-ANCA), 采用免疫印迹试验检测抗髓过氧化物酶 (MPO) 抗体和抗蛋白酶 3 (PR3) 抗体。结果 2 042 例患者 ANCA 阳性 59 例, 阳性率 2.89%; 其中 p-ANCA 41 例 (2.01%), c-ANCA 3 例 (0.15%), 不典型 ANCA 15 例 (0.73%)。ANCA 阳性率在男性为 2.48% (29/117), 女性为 3.44% (30/871), 不同性别间比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.667, P>0.05$ )。各年龄组间 ANCA 阳性率无统计学意义 ( $P>0.05$ )。荧光核型以 p-ANCA 为主 (41 例, 占 69.49%), 其次是不典型 ANCA (15 例, 占 25.43%), c-ANCA 最少 (3 例, 占 5.08%); 靶抗原 MPO 阳性 22 例, PR3 阳性 5 例, MPO 和 PR3 双阳 17 例, MPO 和 PR3 均为阴性 15 例。59 例 ANCA 阳性患者中, 28 例最终确诊为 ANCA 相关性血管炎 (占 47.46%)。结论 ANCA 检测对血管炎、免疫性疾病的诊断及与慢性炎症的鉴别诊断提供了重要依据, 开展此项目可以大大提高对该类疾病诊治的能力, 减少免疫性疾病的误诊、漏诊率。

**【关键词】** 抗中性粒细胞胞质抗体; 核周型抗体; 胞质型抗体; 不典型抗体

## Analysis of results of 59 patients with positive anti-neutrophil cytoplasmic antibodies

Geng Yaping, Bai Zhiyao, Yin Chunqiong, Bao Yan, Ma Lijuan. Department of Laboratory, Qujing Second People's Hospital, Qujing 655000, Yunnan, China

Corresponding author: Geng Yaping, Email: 447446385@qq.com

**【Abstract】 Objective** In order to improve the diagnosis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-related diseases and reduce the rate of missed diagnosis and misdiagnosis, we analyze the laboratory test results and clinical manifestations of ANCA-positive patients. **Methods** From July 2015 to September 2018, 2 042 in- and out-patients in the Second People's Hospital of Qujing City underwent ANCA detection by indirect immunofluorescence (IIF) method, and the positive ANCAs were divided into perinuclear anti-neutrophil cytoplasm antibody (p-ANCA), cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) and atypical anti-neutrophil cytoplasmic antibody (including atypical p-ANCA and atypical c-ANCA), and the anti-myeloperoxidase (MPO) antibody and anti-protease 3 (PR3) antibody were detected by immunoblotting. **Results** A total of 59 ANCA positive cases were detected among 2 042 patients, the positive rate being 2.89%, including 41 cases of p-ANCA (2.01%), 3 cases of c-ANCA (0.15%) and 15 cases of atypical ANCA (0.73%). Among 59 ANCA positive patients, 29 were male [2.48% (29/117)] and 30 were female [3.44% (30/871)], the difference being not statistically significant ( $\chi^2=1.667, P>0.05$ ). There were no statistical significant differences in ANCA positive rates among various age groups ( $P>0.05$ ). The fluorescent karyotype was mainly p-ANCA (41 cases, 69.49%), followed by atypical ANCA (15 cases, 25.43%) and c-ANCA (3 cases, 5.08%) the least; the target antigen MPO was positive in 22 cases, PR3 positive in 5 cases, MPO and PR3 double positive in 17 cases and MPO and PR3 double negative in 15 cases. Of the 59 ANCA positive patients, 28 were ultimately diagnosed as ANCA associated vasculitis (47.46%). **Conclusions** The detection of ANCA provides an important basis for the diagnosis of vasculitis, immune diseases and their differential diagnoses from chronic inflammatory diseases. This project can greatly improve the ability of diagnosis and treatment of immune diseases, and reduce their rates of misdiagnosis and missed diagnosis.

**【Key words】** Anti-neutrophil cytoplasmic antibody; p-ANCA; c-ANCA; Atypical ANCA

抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophilic cytoplasmic antibody, ANCA)是一组以中性粒细胞和单核细胞胞质为靶抗原的自身抗体,靶抗原包括髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、蛋白酶 3(proteinase 3, PR3)、杀菌性/通透性增强蛋白、乳铁蛋白、组织蛋白酶 G、弹性蛋白酶、溶酶体和其他未知抗原<sup>[1]</sup>,主要用于诊断 ANCA 相关性血管炎(肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎、嗜酸细胞性肉芽肿性多血管炎、肾局限性血管炎)<sup>[2-3]</sup>,是系统性血管炎的特异性指标<sup>[4]</sup>,具有重要的临床价值。近年来,ANCA 检测技术迅速发展,本研究回顾性分析 2 042 例受检者采用间接免疫荧光试验(indirect immunofluorescence, IIF)和免疫印迹试验进行血清 ANCA 检测的结果及临床意义,现报告如下。

**1 资料与方法**

**1.1 研究对象** 选择 2015 年 7 月—2018 年 9 月在本院检测 ANCA 的门诊及住院患者作为研究对象。

**1.2 仪器与试剂** 德国欧盟 EUROStar 3 plus 荧光显微镜、佳能 canon 扫描仪;抗中性粒细胞胞质抗体 IgG 检测试剂盒, MPO、PR3 抗体 IgG 检测试剂盒;试剂均由欧盟公司提供。

**1.3 检测方法** 严格按照试剂说明书及标准操作规程操作。所有实验室操作人员均经为期半年的专业进修,并具有主管检验技师级别以上职称。应用曼荼罗电子病历查询 ANCA 阳性患者的病历信息。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 一般资料** 共纳入 2 042 例受检者。其中男性 1 171 例,女性 871 例;年龄 16~91 岁。

**2.2 不同性别之间受检者的 ANCA 阳性率比较** 2015—2018 年本院共有 2 042 例检测 ANCA,不同性别之间的血清 ANCA 阳性率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**表 1** 不同性别之间受检者的血清 ANCA 阳性率比较

组别	例数	ANCA 阳性数(例)	ANCA 阳性率(%)
男性	1 171	29	2.48
女性	871	30	3.44
合计	2 042	59	2.89
$\chi^2$ 值			1.667
P 值			0.195

**2.3 ANCA 阳性者的靶抗原分布** 59 例 ANCA 阳性者的靶抗原分布情况。见表 2。

**表 2** 59 例 ANCA 阳性者的靶抗原分布

靶抗原	例数(例)	ANCA 核型[%(例/例)]		
		p-ANCA	c-ANCA	不典型 ANCA
MPO	59	46.34(19/41)	0.00(0/3)	20.00(3/15)
PR3	59	4.88(2/41)	66.67(2/3)	6.67(1/15)
MPO+PR3	59	31.71(13/41)	33.33(1/3)	20.00(3/15)
其他	59	17.07(7/41)	0.00(0/3)	53.33(8/15)

**2.4 不同年龄段受检者的 ANCA 阳性率比较** 不同年龄段受检者的 ANCA 阳性率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 3。

**表 3** 不同年龄段受检者的 ANCA 阳性率比较

年龄段(岁)	例数(例)	ANCA 阳性数(例)	ANCA 阳性率(%)
0~30	138	1	0.72(1/138)
31~40	220	7	3.74(7/220)
41~50	364	9	3.18(9/331)
51~60	421	13	3.09(13/421)
61~70	456	15	3.29(15/456)
71~80	306	13	4.25(13/306)
81~90	137	1	0.73(1/137)
合计	2 042	59	2.89(59/2 042)
$\chi^2$ 值			7.208
P 值			0.302

**2.5 ANCA 阳性者临床表现** 59 例 ANCA 阳性者的临床表现以肾功能不全居多(66.1%),其次为肺部表现(39.0%),高血压发生率也较高(15.2%)。见表 4。

**表 4** 59 例 ANCA 阳性者的临床表现及其发生率

累及部位	临床表现	例数(例)	发生率(%)
肾脏	肾功能不全	39	66.1
肺脏	咳嗽咳痰、气促、痰中带血、咯血、肺纤维化	23	39.0
关节	多关节疼痛	7	11.9
胃肠道	便秘、腹泻、腹痛、腹胀等	7	11.9
脑	脑梗死、偏瘫	3	5.1
血液	全血细胞减少	1	1.7
甲状腺	甲状腺功能减退	7	11.9
肝脏	肝衰竭	1	1.7
其他	系统性红斑狼疮、系统性红斑狼疮伴多器官功能衰竭	5	8.5
	发热、乏力等非特异性表现	4	6.8
	皮肤溃疡	3	5.1
	高血压	9	15.2

**3 讨论**

ANCA 分为 p-ANCA、c-ANCA 和不典型 ANCA(不典型 p-ANCA 和不典型 c-ANCA)<sup>[1]</sup>。p-ANCA 的靶抗原主要为 MPO, c-ANCA 的靶抗原主要为 PR3;不典型 ANCA 的靶抗原主要为杀菌性/通透性增强蛋白、乳铁蛋白、组织蛋白酶 G、弹性蛋白酶、溶酶体和其他未知抗原。本院 59 例 ANCA 阳性受检者以 p-ANCA(69.49%)为主,其次为不典型 ANCA(25.43%),c-ANCA 最少(5.08%)。靶

抗原分布:p-ANCA 靶抗原以 MPO 为主,其次为 MPO+PR3;c-ANCA 以 PR3 为主;不典型 ANCA 以其他靶抗原为主。本研究显示,ANCA 阳性患者中,MPO 和 PR3 双阳性检出率为 28.81%(17/59)、MPO 和 PR3 均为阴性的比例为 25.42%(15/59)。

分析 2 042 份 ANCA 标本,阳性标本 59 份,阳性率为 2.89%,与国内刘维佳和黄俊波<sup>[5]</sup>的研究结果相符。其中男性 1 171 例,ANCA 阳性 29 例,阳性率为 2.48%;女性 871 例,ANCA 阳性 30 例,阳性率为 3.44%,不同性别间 ANCA 阳性率差异无统计学意义。0~30 岁、81~90 岁年龄段人群的 ANCA 阳性率最低,71~80 岁阳性率最高;各年龄段受检者的 ANCA 阳性率比较差异均无统计学意义。59 例 ANCA 阳性患者中,28 例最终确诊为 ANCA 相关性血管炎(占 47.46%)。ANCA 阳性还见于其他疾病,如胃肠炎、结缔组织病等,与赵玲莉<sup>[6]</sup>报道相符。

ANCA 相关性血管炎平均诊断时间为 5~14 个月<sup>[7]</sup>,美国国立卫生研究院研究表明,仅 18% 的患者就诊时已有明显的肾小球肾炎,就诊后发生肾小球肾炎的患者达 77%~85%,通常见于起病后 2 年内<sup>[8-9]</sup>。ANCA 相关性血管炎累及肺组织时,可表现为气道或肺实质受累,引起声音嘶哑、咳嗽、呼吸困难、哮喘、咯血或胸膜炎性胸痛<sup>[10]</sup>,累及肺实质时可出现肺纤维化和肺动脉高压,部分患者胸片表现为结节、斑片状或弥漫性阴影和短暂的肺部浸润,以及肺门淋巴结肿大,偶有少数患者表现为肺外瘤样肿块,最常见的胸外病灶在乳房和肾脏<sup>[11]</sup>。本院确诊的 28 例 ANCA 相关性血管炎患者中,21 例累及肾脏(占 75.00%);19 例累及肺脏(占 67.86%);15 例肺脏和肾脏同时受累(占 53.57%);2 例关节受累时间均长达 10 年以上,均有关节变形,其中 1 例已发生股骨头坏死;3 例累及皮肤,其中 2 例为下肢血管炎,1 例为臀部嗜酸肉芽肿性血管炎。28 例 ANCA 相关性血管炎中,1 例就诊时仅表现为肾功能不全,其他 27 例患者均累及至少 2 个组织或器官;其中 8 例伴高血压,3 例伴甲状腺功能减退(甲减),伴艾滋病病毒和乙型肝炎病毒感染各 1 例,累及器官主要以肾脏和肺脏最常见,与国内王凯歌等<sup>[12]</sup>报道相符。本院确诊的血管炎中,4 例在基层医院误诊为重症肺炎,治疗无效后转入本院,经检查发现为 ANCA 相关性血管炎,已发展为肺纤维化;1 例同时伴胸腔积液。28 例确诊患者就诊时几乎均处于疾病中晚期,错过了最佳的治疗时期。

ANCA 相关性血管炎的常规实验室检查缺乏特异性,从发病到确诊的时间间隔长,临床表现错综复杂。本研究发现,59 例 ANCA 阳性者中,12 例以发热、咳嗽等普通感冒为首发症状;7 例以关节痛为首发症状;7 例以胃肠道为首发症状;10 例以肾功能不全为首发症状;8 例因咳嗽、发热、胃肠道等症状入院,最终确诊为肾功能不全;4 例以系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)入院;5 例以高血压为首发症状;2 例以偏瘫、脑梗为首发症状;1 例以全血细胞减少入院;1 例因皮肤溃烂入院;4 例以甲减为首发症状,临床症状均不具备诊断和鉴别诊断的特点,导致基层医院漏诊、误诊。因此,ANCA 相关性血管炎的诊断需要有经验的临床医师和实验室检验技师联合诊疗,若 ANCA 检测呈阴性,又高度怀疑该疾病的患者,应进一步进行组织学检测明确病因,做到早发现、早诊断、早治疗。

#### 参考文献

- 1 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会. 抗中性粒细胞胞浆抗体检测的临床应用专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(9): 644-650. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2018.09.005.
- 2 Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference [J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(2): 187-192.
- 3 Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143(9): 621-631.
- 4 刘霞,胡伟新. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的临床研究进展[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(3): 323-326. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.03.022.
- 5 刘维佳,黄俊波. ANCA 相关性系统性小血管炎患者血清指标、内皮损伤标记物与肾损害的关系[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(10): 976-979. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160214.017.
- 6 赵玲莉. ANCA 检测在非血管炎疾病诊断中的研究进展[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6(2): 113-116. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.013.
- 7 连希艳,黄胜华,杨敏,等. 抗中性粒细胞胞浆抗体小血管炎 24 例临床分析[J]. 临床内科杂志, 2010, 27(1): 28-30. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2010.01.009.
- 8 Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients [J]. *Ann Intern Med*, 1992, 116(6): 488-498.
- 9 Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years [J]. *Ann Intern Med*, 1983, 98(1): 76-85.
- 10 Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Canela M, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis [J]. *Lupus*, 2008, 17(9): 832-836. DOI: 10.1177/0961203308089693.
- 11 Kariv R, Sidi Y, Gur H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2000, 79(6): 349-359.
- 12 王凯歌,邹晶,谭芬,等. 肺脏受累的原发性抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎 43 例临床分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2014, 7(6): 24-27. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2014.06.007.

(收稿日期: 2019-01-30)

(本文编辑: 张耘菲)