

抗着丝点抗体阳性患者抗核抗体谱检测特点及临床诊断分析

耿娅萍 尹春琼 孙继芹 戴宏斌 胡莹

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院检验科(耿娅萍, 昆明医科大学第二附属医院在职研究生在读、尹春琼、孙继芹、戴宏斌)

650000 云南昆明, 昆明医科大学第二附属医院检验科(胡莹)

通信作者: 胡莹, Email: hy2002@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2025.02.017

【摘要】 目的 探讨抗着丝点抗体(ACA)阳性患者抗核抗体谱(ANAs)中各类抗体的分布和在不同疾病患者中的分布以及临床应用价值。**方法** 回顾并分析 2016 年 1 月—2023 年 12 月曲靖市第二人民医院收治的 326 例 ACA 阳性患者的相关实验室检查结果和临床资料。**结果** 22 415 例抗核抗体(ANA)检测中检出阳性 2 267 例(阳性率为 10.11%), 其中 ACA 阳性 326 例, 占 ANA 阳性的 14.38%, 占总检测人数的 1.45%; ACA 阳性中包括 ACA 单一型 250 例(占 76.69%)和复合核型 76 例(23.31%), 合并颗粒型和胞浆颗粒型最常见。对 ACA 阳性患者进行 ANAs 分析, 抗 CENP-B 抗体的检出率最高(80.37%), 其次是抗 RO-52 抗体和抗 M2 抗体, 且多为两种及以上抗体同时存在; 326 例 ACA 阳性患者中, 自身免疫性疾病(AID)84 例(占 25.77%), 非 AID 242 例(占 74.23%)。**结论** ACA 阳性以单一型常见, ANAs 阳性以抗 CENP-B 抗体为主, ACA 对 AID 具有一定的诊断价值, 在原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者中的检出率较高; 非 AID 以肝脏疾病和肺部感染患者中的检出率较高, 其次是血液系统疾病、高血压、糖尿病等患者中也有检出。

【关键词】 抗着丝点抗体; 抗核抗体谱; 自身免疫性疾病

Characteristics of anti-nuclear antibody spectrum and clinical diagnostic analysis in patients with anti-centromere antibody positivity

Geng Yaping, Yin Chunqiong, Sun Jiqin, Dai Hongbin, Hu Ying. Department of Laboratory Medicine, the Second People's Hospital of Qujing, Qujing 655000, Yunnan, China (Geng YP, in-service postgraduate at the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yin CQ, Sun JQ, Dai HB); Department of Laboratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China (Hu Y)

Corresponding author: Hu Ying, Email: hy2002@126.com

【Abstract】 Objective To explore the distribution of various antibodies in anti-nuclear antibody spectrum (ANAs) of patients with positive anti-centromere antibodies (ACA), the distribution in patients with different diseases, and their clinical application value. **Methods** The relevant laboratory test results and clinical data of 326 cases of ACA positive patients at the Second People's Hospital of Qujing from January 2016 to December 2023 were reviewed and analyzed. **Results** Among the 22 415 patients tested for anti-nuclear antibody (ANA), 2 267 cases were positive (positive rate of 10.11%). Of these, 326 cases were ACA positive, accounting for 14.38% of ANA positive patients and 1.45% of total tested population. There were 250 cases (76.69%) of single-type ACA and 76 cases (23.31%) of composite nuclear patterns, with the combination of granular and cytoplasmic granular patterns being the most common. Analysis of ANAs in ACA positive patients revealed that anti-CENP-B antibodies had the highest detectable rate (80.37%), followed by anti-RO-52 and anti-M2 antibodies, with mostly two or more antibodies simultaneously. Among the 326 cases of ACA-positive patients, 84 cases (25.77%) had autoimmune diseases (AID) and 242 cases had non-AID. **Conclusions** Single-type ACA is common, and anti-CENP-B antibodies dominate the ANAs in ACA positive patients. ACA has diagnostic value for AID, particularly with a high detectable rate in primary biliary cirrhosis (PBC) patients. Among non-AID patients, detectable rates are relatively higher in liver diseases and lung infections, followed by hematological diseases, hypertension and diabetes.

【Key words】 Anti-centromere antibody; Anti-nuclear antibody spectrum; Autoimmune disease

自身抗体是诊断自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)的重要指标,在自身免疫性肝病患者

中的阳性率较正常人群明显升高^[1],抗着丝点抗体(anti-centromere antibody, ACA)是常见的自身抗体,

在原发性胆汁性胆管炎、Sjögren's 综合征和全身性硬化症患者中较易检出。随着抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)检测人数的增加和检测技术的提高,对自身抗体的认识不再局限于 AID,在非 AID 患者中也检出不同类型的自身抗体。本研究回顾并分析 22 415 例抗核抗体谱(anti-nuclear antibody spectrum, ANAs)检测患者的资料,探讨 ACA 核型分布、在 ANAs 中的靶抗原以及在不同疾病患者中的分布,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 1 月—2023 年 12 月本院 22 415 例 ANAs 检测患者作为研究对象,检出 ANA 阳性 2 267 例(检出率为 10.11%)。检出 ACA 阳性 326 例(检出率为 1.45%),其中男性 63 例,女性 263 例;年龄 28~89 岁,平均(64.53±12.04)岁;女性<40 岁 8 例,男性<40 岁 1 例。本研究已通过本院伦理审批(审批号:2024-026-01)。

1.2 试剂与仪器 ANA 免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)检测试剂盒购自杭州医学实验诊断有限公司,StarIII Plus 荧光判读显微镜为德国 EURO 公司产品,TESMIF 4000 全自动流式荧光发光免疫检测仪购自嘉兴凯实生物科技股份有限公司,16 项自身抗体谱试剂盒购自上海透景诊断科技有限公司。

1.3 研究方法 采用间接免疫荧光法检测 ANA,采用流式荧光发光法检测 ANAs,包含 16 项抗体(dsDNA、nRNP/Sm、NUC、HIS、RIB、SSB、Ro-52、SSA、CENP-B、Scl-70、RNP、M2、Jo-1、Sm、PM/SCL、PCNA),各项检测严格按照试剂说明书操作;使用医院信息系统 5 查询患者病例。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。计数资料以例(%)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 ACA 阳性患者核型分布 326 例 ACA 阳性患者中,单一型 250 例,占比最高,复合核型 76 例,以合并核颗粒型和胞浆颗粒型为主。见表 1。

2.2 ACA 阳性患者 ANAs 分布 326 例 ACA 阳性患者中,抗 CENP-B 抗体的阳性率最高(为 80.36%),其次是抗 RO-52 抗体和抗 M2 抗体,且多为两种或两种以上抗体混合检出。见表 2。

2.3 ACA 在不同疾病患者中的分布 326 例 ACA 阳性患者中,AID 患者 84 例(占 25.77%),非 AID 患者 242 例(占 74.23%)。见表 3。

表 1 326 例 ACA 阳性患者的核型分布

核型	例数(例)	构成比(%)
着丝点型	250	76.69
着丝点型+核颗粒型	30	9.20
着丝点型+胞浆颗粒型	29	8.89
着丝点型+核点型	4	1.23
着丝点型+核仁型	3	0.92
着丝点型+核膜型	4	1.23
着丝点型+颗粒型+胞浆颗粒型	3	0.91
着丝点型+核膜型+胞浆颗粒型	1	0.31
着丝点型+核仁型+胞浆颗粒型	1	0.31
着丝点型+颗粒型+核仁型	1	0.31

注:ACA 为抗着丝点抗体

表 2 326 例 ACA 阳性患者的 ANAs 分布

检测项目	例数(例)	检出率(%)	检测项目	例数(例)	检出率(%)
SSA	29	8.90	PM/SCL	0	0.00
SSB	12	3.68	RNP	1	0.31
Ro-52	76	23.31	PCNA	0	0.00
JO-1	2	0.61	dsDNA	0	0.00
CENP-B	262	80.37	Sm	0	0.00
M2	56	17.18	nRNP/Sm	0	0.00
Scl-70	5	1.53	RIB	4	1.23
NUC	3	0.92	HIS	5	1.53

注:ACA 为抗着丝点抗体,ANAs 为抗核抗体谱

表 3 ACA 及滴度在不同疾病患者中的分布

疾病	例数(例)	滴度(例)	
		≥1:1 000	<1:1 000
AID	84	45	39
原发性胆汁性肝硬化	28	21	7
类风湿关节炎	20	7	13
干燥综合征	12	9	3
系统性红斑狼疮	11	4	7
自身免疫性血小板减少	6	1	5
自身免疫相关甲状腺功能亢进	5	2	3
ANCA 相关性血管炎	2	1	1
非 AID	242	164	78
肝炎或酒精等肝硬化	41	13	28
肺部感染	34	28	6
甲状腺功能减退或伴维生素 D 减低	20	17	3
血液系统疾病	21	17	4
糖尿病	20	15	5
高血压	20	14	6
慢性胃炎	21	16	5
肾功能不全	11	8	3
心功能不全	9	7	2
脑供血不足	14	11	3
过敏、湿疹	17	9	8
带状疱疹	3	2	1
癌症	4	3	1
其他	7	4	3

注:ACA 为抗着丝点抗体,AID 为自身免疫性疾病,ANCA 为抗中性粒细胞胞浆抗体

3 讨论

ACA 是能紧密结合在着丝点蛋白质抗原上的一类自身抗体^[2],主要靶抗原 CBX5、CENP-A、-B、-C、-CHIKM、-TWSX、-OPQUR、-LN 和 MIS12C。通过 ANAs 检测,CENP-D、-E、-G、-H、-I、-J、-M、

-T、-O、-P 和 -Q 在 ACA 阳性患者的血清中也被鉴定为自身抗原^[3]。本研究 ACA 阳性患者中,男女比例约为 1:4,平均年龄(64.53 ± 12.04)岁,从患者性别和年龄分布可以看出,ACA 阳性患者以女性为主,且年龄偏大,与陈敏等^[4]报道一致。有研究表明,性激素会影响胸腺上皮细胞,可能改变女性 AID 患者的易感性^[5],以至于 ACA 检出率在女性中较高。ACA 主要以单一核型为主,占 76.68% (250/326),复合核型 76 例,占 23.31% (76/326),合并核颗粒型和胞浆颗粒型为主,同一患者可能存在多种自身抗体,表现出疾病的复杂性。

本研究对 326 例 ACA 阳性患者进行 ANAs 检测,结果显示未检出抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 PCNA 抗体,可能由于 dsDNA、Sm 和 PCNA 不是 ACA 的靶抗原,但还需要大量的样本研究验证。CENP-B 是一种高度保守的蛋白质,与 DNA 的 CENP-B 结合位点结合,是细胞分裂过程中姐妹染色单体精确分离所必需的组分^[6-7]。本研究中抗 CENP-B 抗体的检出率最高(为 80.37%),进一步证明 ACA 的主要靶抗原是 CENP-B,在 262 例抗 CENP-B 抗体中,有 122 例同时合并两种或两种以上其他抗体,最常见的有抗 RO-52、抗 M2 和抗 SSA 抗体,合并其他自身抗体的检出率较低。由此可见,ACA 阳性患者除了抗 CENP-B 抗体外,还同时存在其他自身抗体,与张若冰等^[8]报道一致。该结果表明,血清 ACA 阳性患者对着丝点“复合物”的各部分具有抗体,而不是针对特定蛋白的抗体。ACA 阳性患者中有 36 例 ANAs 全阴性,可能是 ANAs 检测的自身抗体数量有限,没有覆盖 ACA 的其他靶抗原,ACA 在这些疾病诊断中缺乏特异性。

对 326 例研究对象的临床资料进行分析,AID 与非 AID 患者差异有统计学意义。AID 中,原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)的检出率最高,类风湿关节炎次之,不同疾病类型 AID 患者的检出率差异有统计学意义。不同疾病类型非 AID 患者的检出率差异有统计学意义,检出率最高的是肝炎或酒精性肝硬化和肺部感染,其次是甲状腺功能减退或伴有维生素 D 降低、非自身免疫性血液系统疾病等。有研究表明,非核酸药物 PBC 患者的 ACA 阳性与胃管静脉曲张存在正相关,表明 ACA 是 PBC 患者门静脉高压的危险因素^[9-10],在其他 AID 患者中也观察到了这一点。在全身性硬化症患者中,ACA 的存在是肺动脉高压的危险因素^[11],表

明在这些 AID 患者体内与 ACA 相关的血管压力升高的过程中可能存在共同点。

本研究中,部分患者同时检出几种自身抗体,而相应的 ACA 抗原则因不同疾病而有所不同,ACA 的主要靶抗原为 CENP-B,ACA 阳性患者的 ANAs 中可同时合并抗 RO-52 和抗 M2 等多种抗体,复合核型中常见合并颗粒型和胞浆颗粒型,ACA 在多种疾病中均可检出,尤其在肝脏疾病中检出率较高,无论何种疾病,ACA 阳性患者对着丝点复合物的各部位都有抗体。ACA 对 AID 具有一定的诊断价值,在非 AID 中的研究还需大量临床样本深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 陆文烈. 自身免疫性肝病抗体谱检测的临床价值[J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14 (2): 149-152. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.02.010.
- 2 HIMOTO T, TANAKA N, SAITO A, et al. Diversity of humoral responses to the centromere proteins among HCV-related chronic liver disease, PBC and AIH patients [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39 (2): 222-229. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.08.004.
- 3 TAKESHITA M, SUZUKI K, KANEDA Y, et al. Antigen-driven selection of antibodies against SSA, SSB and the centromere 'complex', including a novel antigen, MIS12 complex, in human salivary glands [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79 (1): 150-158. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215862.
- 4 陈敏, 郭维, 高亚玲, 等. 抗着丝点抗体 B 阳性的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (1): 96-98. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.01.022.
- 5 DUMONT-LAGACE M, St-PIERRE C, PERREAULT C. Sex hormones have pervasive effects on thymic epithelial cells [J]. Sci Rep, 2015, 5: 12895. DOI: 10.1038/srep12895.
- 6 YODA K, KITAGAWA K, MASUMOTO H, et al. A human centromere protein, CENP-B, has a DNA binding domain containing four potential alpha helices at the NH2 terminus, which is separable from dimerizing activity [J]. J Cell Biol, 1992, 119 (6): 1412-1427. DOI: 10.1083/jcb.119.6.1413.
- 7 TANAKA Y, NUREKI O, KURUMIZAKA H, et al. Crystal structure of the CENP-B protein-DNA complex: the DNA-binding domains of CENP-B induce kinks in the CENP-B box DNA [J]. EMBO J, 2001, 20 (23): 6612-6618. DOI: 10.1093/emboj/20.23.6612.
- 8 张若冰, 陈福军, 郝武常, 等. 抗着丝点抗体阳性患者临床诊断研究[J]. 中国药业, 2021, 30 (15): 99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.028.
- 9 SHI H, WANG Q, LIU H, et al. Gastroesophageal varices in primary biliary cholangitis with anti-centromere antibody positivity: early onset? [J]. Open Life Sci, 2024, 19 (1): 20220979. DOI: 10.1515/biol-2022-0979.
- 10 NAKAMURA M, KONDO H, MORI T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis [J]. Hepatology, 2007, 45 (1): 118-127. DOI: 10.1002/hep.21472.
- 11 MORRISROE K, HUQ M, STEVENS W, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study [J]. BMC Pulm Med, 2016, 16 (1): 134. DOI: 10.1186/s12890-016-0296-z.

(收稿日期: 2024-12-09)

(本文编辑: 邵文)