

· 临床研究 ·

临床标本自身抗体 4 729 例检测结果回顾性分析

陈维蓓, 陈 瀑, 张莉萍[△]

(重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

摘要:目的 探讨自身抗体在临床就诊患者中的阳性分布趋势及对自身免疫性疾病(AID)的临床意义。方法 采用间接免疫荧光法和酶联免疫斑点法对 4 729 例患者进行抗核抗体(ANA)、双链 DNA 抗体和 ENA 抗体谱检测。结果 在 4 279 份检测标本中, ANA 阳性率为 12%, 其中男性为 5%, 女性为 16%, 两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。ANA 阳性患者荧光模式分析表明, 单一荧光模式以核斑点型(41.2%)和核均质型(18.6%)为主, 混合荧光模式以核斑点/均质型(7.4%)为主。ANA 阳性患者 566 例, 选取符合 AID 诊断的患者 322 例, 系统性红斑狼疮患者自身抗体阳性率抗 ds-DNA 抗体为 51.5%, 抗 U1-RNP 抗体为 32.0%, 抗 Sm 抗体为 16.0%, 抗 SS-A 抗体为 46.0%, 抗 SS-B 抗体为 11.0%, 抗 Scl-70 抗体为 1.5%, 抗 rRNP 抗体为 12.0%。类风湿关节炎(RA)患者自身抗体阳性率抗 ds-DNA 抗体为 6.3%, 抗 U1-RNP 抗体为 8.3%, 抗 Sm 抗体为 2.1%, 抗 SS-A 抗体为 20.8%, 抗 SS-B 抗体为 6.3%。干燥综合征(SS)患者自身抗体阳性率抗 SS-A 抗体为 100%, 抗 SS-B 抗体 20.0%。自身免疫性肝炎(AIH)患者自身抗体阳性率抗 ds-DNA 抗体为 8.3%, 抗 SS-A 抗体为 16.6%。强直性脊柱炎患者自身抗体阳性率抗 SS-A 抗体为 50.0%。系统性硬皮病患者自身抗体阳性率抗 Scl-70 抗体为 100%。肌炎/皮肌炎患者自身抗体阳性率抗 Jo-1 抗体为 100%。混合型结缔组织病(MCTD)患者自身抗体阳性率抗 ds-DNA 抗体为 14.0%, 抗 U1-RNP 抗体为 26.0%, 抗 SS-A 抗体为 62.0%, 抗 SS-B 抗体为 24.0%, 抗 Jo-1 抗体为 2.0%, 抗 rRNP 抗体为 2.0%。其他疾病患者中抗 ds-DNA 抗体和 ENA 抗体谱也有不同程度的阳性率。ENA 抗体谱中针对 7 种抗原的抗体均有出现。人群中 SLE、RA、AIH、MCTD 患者自身抗体阳性率随年龄增加而升高。结论 自身抗体的检测对 AID 患者诊断及鉴别诊断具有重要的意义。

关键词:自身抗体;自身免疫疾病;临床意义

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.03.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)03-0229-03

Retrospective analysis of autoantibody profiles of 4 729 cases

Chen Weibei, Chen Pu, Zhang Liping[△]

(Department of Laboratory, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To explore the positive distribution trend of the autoantibodies in outpatients and its clinical significance in patients with autoimmune disease(AID). **Methods** serum samples of 4 729 patients were analyzed by testing antinuclear antibody (ANA), anti-dsDNA antibody and ENA antibody repertoire with indirect immunofluorescence(IFL) and enzyme linked immunodotting. **Results** Of the 4 729 specimens, the positive rate of ANA was 12%. The positive rates for female patients and male patients were 16% and 5%, respectively. The positive rate in female patients was statistically higher than that in male($P < 0.05$). The major pure fluorescence patterns of ANA were speckled pattern(41.2%) and homogenous pattern(18.6%). The major mix fluorescence pattern was speckled pattern/homogenous pattern(7.4%). Of the 566 anti-nuclear antibodies positive cases, three hundred and twenty-two ones with AID were chosen. In systemic lupus erythematosus(SLE) patients, the positive rates of anti-dsDNA antibodies, anti-U1-RNP antibodies, anti-Sm antibodies, anti-SS-A antibodies, anti-SS-B antibodies, anti-Scl-70 antibodies and anti-rRNP antibodies were 51.5%, 32.0%, 16.0%, 46.0%, 11.0%, 1.5% and 12.0%, respectively. The positive rates of the antibodies mentioned above except for anti-Scl-70 antibodies and anti-rRNP antibodies in rheumatoid arthritis(RA) patients were 6.3%, 8.3%, 2.1%, 20.8% and 6.3%, respectively. Notably, the positive rates of anti-SS-A antibodies and anti-SS-B antibodies were 100% and 20.0% in sicca syndrome(SS) patients. In autoimmune hepatitis patients, the positive rates of anti-dsDNA antibodies and anti-SS-A antibodies were 8.3% and 16.6%. The positive rate of anti-SS-A antibodies in ankylosing spondylitis(AS) patients was 50.0%. Meanwhile, the positive rate of anti-Scl-70 antibodies in progressive systemic sclerosis(PSS) and myositis/dermato myositis patients were both 100%. In mixed connective tissue disease(MCTD) patients, the positive rates of anti-dsDNA antibodies, anti-U1-RNP antibodies, anti-SS-A antibodies, anti-SS-B antibodies, anti-Jo-1 antibodies and anti-rRNP antibodies were 14.0%, 26.0%, 62.0%, 24.0%, 2.0% and 2.0%. As ages were increased, the positive rates of SLE, RA, AIH and MCTD were increased. **Conclusion** The autoantibodies tests have very important clinical significances for the clinical diagnosis and differential diagnosis of autoimmune diseases.

Key words: autoantibodies; autoimmune diseases; clinical significance

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)泛指机体免疫效应细胞或免疫效应分子对自身组织或细胞产生病理性免疫应答反应, 由自身免疫反应参与发病机制, 导致组织损伤或

功能障碍的疾病。由于 AID 的潜伏期长^[1], 因此及时准确检测自身抗体, 对疾病的早期正确诊断、治疗和判断预后, 以及减轻患者的病情具有十分重要的意义。

[△] 通讯作者, 电话: (023) 89012756; E-mail: liuzhangcq@yahoo.com。

目前,国内抗核抗体(ANA)相关 AID 的阳性率、荧光模式及滴度分布检测多使用国外流行病学资料,由于遗传基因、饮食结构、环境因素等方面的不同,造成 ANA 在不同人群中的阳性率有所差异^[2]。本研究对 4 729 例临床标本自身抗体检测结果进行回顾性分析,以了解自身抗体阳性的分布趋势,明确其在 AID 诊疗中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006~2009 年来本院住院疑似或待排除 AID 患者 4 729 例,其中男 1 719 例(36%),女 3 010 例(64%)。ANA 检测阳性患者 566 例,年龄 14~88 岁,平均 46 岁,其中男 82 例,女 484 例,符合美国风湿病学会(ACR)诊断标准的 AID 患者 322 例,其中系统性红斑狼疮(SLE)200 例,类风湿关节炎(RA)48 例,干燥综合征(SS)5 例,自身免疫型肝炎(AIH)12 例,强直性脊柱炎(AS)2 例,系统性硬皮病(SSc)2 例,肌炎/皮肌炎(PM/DM)3 例,混合性结缔组织病(MCTD)50 例。此外,血小板减少性紫癜(ITP)13 例,呼吸系统疾病 23 例,内分泌疾病 21 例,肾脏疾病 36 例,其他疾病 151 例,见表 1。

1.2 方法 均用真空管采集静脉血,分离血清检测。ANA、抗 ds-DNA 抗体检测采用间接免疫荧光法,ENA 抗体谱检测采用酶联免疫斑点法。试剂盒均采用德国欧蒙公司产品。

1.3 统计学处理 用 SPSS 统计软件进行分析,不同组间比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 4 729 例患者 ANA 总体阳性率 在 4 729 例患者中,ANA 阳性者 566 例,阳性率为 12%(566/4 729)。其中男性 ANA 阳性者 82 例,阳性率为 5%(82/1 719);女性 ANA 阳性者 484 例,阳性率为 16%(484/3 010),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 566 例 ANA 阳性者荧光模式分析 (1)单一荧光模式:

细胞核型包括核斑点型 233 例(41.2%),核均质型 105 例(18.6%),核仁型 55 例(9.7%),着丝点型 28 例(4.9%),核膜型 5 例(0.9%)和核点型 5 例(0.9%);细胞质包括颗粒型、线粒体型和溶酶体型等有 51 例(9.0%)。(2)混合荧光模式:核斑点/均质型 42 例(7.4%),核均质/胞浆型 11 例(1.9%),核斑点/胞浆型 10 例(1.7%),核均质/核仁型 3 例(0.5%)。(3)其他荧光模式:共 18 例(3.2%),包括 2 种以上的混合型、少见核型的混合型等。

表 1 566 例 AID 及其他疾病患者临床资料

| 疾病名称 | n | 男 | 女 | 男:女 | 年龄(岁) | 平均年龄(岁) |
|--------|-----|----|-----|------|-------|---------|
| SLE | 200 | 11 | 189 | 1:17 | 14~88 | 37 |
| RA | 48 | 11 | 37 | 1:3 | 34~82 | 56 |
| SS | 5 | 1 | 4 | 1:4 | 35~71 | 56 |
| AIH | 12 | 1 | 11 | 1:11 | 33~75 | 51 |
| AS | 2 | 1 | 1 | 1:1 | 40 | 40 |
| SSc | 2 | 1 | 1 | 1:1 | 31~57 | 44 |
| PM/DM | 3 | 0 | 3 | 0 | 18~59 | 45 |
| MCTD | 50 | 2 | 48 | 1:24 | 20~82 | 43 |
| ITP | 13 | 2 | 11 | 1:5 | 28~82 | 54 |
| 呼吸系统疾病 | 23 | 8 | 25 | 1:3 | 21~83 | 53 |
| 内分泌疾病 | 21 | 1 | 20 | 1:20 | 25~77 | 58 |
| 肾脏疾病 | 36 | 6 | 30 | 1:5 | 21~68 | 45 |
| 其他疾病 | 151 | 37 | 114 | 1:3 | 14~88 | 51 |

2.3 自身抗体在 AID 患者血清中的测定结果 抗 ds-DNA、U1-RNP、Sm、SS-A、SS-B、Scl-70、Jo-1、rRNP 抗体在各疾病中的阳性率比较差异有统计学意义($P<0.01$),抗 SS-B 抗体在各疾病中的阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 322 例 AID 患者血清中自身抗体检测结果比较[n(%)]

| 疾病名称 | 抗 ds-DNA 抗体 | 抗 UI-RNP 抗体 | 抗 Sm 抗体 | 抗 SS-A 抗体 | 抗 SS-B 抗体 | 抗 Scl-70 抗体 | 抗 Jo-1 抗体 | 抗 rRNP 抗体 | 总计 |
|-------|-------------|-------------|----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| SLE | 103(51.5) | 64(32.0) | 32(16.0) | 92(46.0) | 22(11.0) | 3(1.5) | 0(0) | 24(12.0) | 200(62.1) |
| RA | 3(6.3) | 4(8.3) | 1(2.1) | 10(20.8) | 3(6.3) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 48(14.9) |
| SS | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 5(100.0) | 1(20.0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 5(1.6) |
| AIH | 1(8.3) | 0(0) | 0(0) | 2(16.6) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 12(3.7) |
| AS | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 1(50.0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 2(0.6) |
| SSc | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 2(100.0) | 0(0) | 0(0) | 2(0.6) |
| PM/DM | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 3(100.0) | 0(0) | 3(0.9) |
| MCTD | 7(14.0) | 13(26.0) | 0(0) | 31(62.0) | 12(24.0) | 0(0) | 1(2.0) | 1(2.0) | 50(15.5) |

2.4 4 种 AID 患者中不同年龄组自身抗体检测结果比较 ≤ 20 岁为 1 组, $>20\sim 30$ 岁为 2 组, >30 岁为 3 组,自身抗体检测结果见表 3。

表 3 4 种 AID 患者中不同年龄组自身抗体检测结果比较[n(%)]

| 疾病名称 | n | 1 组 | 2 组 | 3 组 |
|------|-----|---------|----------|-----------|
| SLE | 200 | 16(8.0) | 46(23.0) | 138(69.0) |
| RA | 48 | 1(2.1) | 8(16.7) | 39(81.2) |
| AIH | 12 | 0(0) | 1(8.3) | 11(91.7) |
| MCTD | 50 | 1(2) | 24(48.0) | 25(50.0) |

3 讨论

近年来,AID 发病率明显上升,其总体发病率占世界人口的 3%~5%^[3]。以 Hep-2 细胞结合动物肝组织建立的 IIF 检测 ANA 方法,具有操作简单、敏感度高、特异性好、结果易于判断等优点,适合临床实验室常规 ANA 的检测^[4]。

本结果显示 ANA 检测阳性率为 12%。其中女性与男性的比例为 3.2:1。ANA 阳性中的荧光模式分布广泛,在单一荧光模式中,以核斑点型和核均质型常见;在混合型荧光模式中,以核斑点/均质型为主。近年来全国性的室间质评分析指出荧光模式的判断存在一定的误差,特别对于混合型荧光模式^[5]。如何提高 ANA 荧光模式的判断水平,以及减少人为主观性而开发荧光图谱计算机辅助系统来进行荧光模式的判断

日益被研究者所重视^[6]。

AID 是一种谱型范围广,自身抗体多样化的疾病。广义的 ANA 是一组针对多种细胞核、细胞质成分的自身抗体^[7],在 SLE、RA、SSc、SS、PBC、AIH 和 PM/DM 等 AID 中阳性率较高^[8-9],间接免疫荧光法测定 ANA 是对总的 ANA 的筛查。本研究结果显示 ANA 对 SLE 有较高的敏感性,阳性率最高为 62.1%。对 RA、SS、AIH、AS、SSc、PM/DM 和 MCTD 的阳性率依次为 14.9%、1.6%、3.7%、0.6%、0.6%、0.9% 和 15.5%。与其他 AID 相比 SLE 患者 ANA 滴度较高,但非活动期 SLE 患者 ANA 滴度较低。随年龄增长,ANA 阳性率逐年增高^[10]。本研究结果显示,女性阳性率高于男性,4 种 AID 患者自身抗体阳性率随年龄增加而升高。

抗 ds-DNA 抗体的反应位点位于 DNA 脱氧核糖磷酸骨架上,与 SLE 的发病机制、临床表现密切相关,抗体滴度在疾病活动期显著增高,可作为监控疗效的依据。本文阳性率为 51.5%,明显高于其他几种疾病($P < 0.01$)。目前已明确,抗 ds-DNA 抗体与 SLE 的活动性有明显的相关性,定期检测有助于监控 SLE 患者临床病程变化与肾损伤程度^[11]。

ENA 抗体谱是指抗不含组蛋白,可被等渗盐溶液提取的 ENA 抗体,其结果是相应抗原线将呈现一条深色的阳性带,此时就可确认是哪种抗体阳性,大大提高了对 ANA 的抗体分型能力,对于一些 AID 能够较准确的检测出其相对应的抗体。根据其特异性和结构性质的不同,又可分为抗 U1-RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 rRNP 抗体、抗 PM-Scl 抗体和抗 Ku 抗体等十几种抗体,作者只做了前 7 种抗体的回顾性分析,结果表明抗 Sm 抗体在 SLE 阳性率为 16.0%,高于其他几种疾病($P < 0.01$),其主要在 SLE 中出现,曾被认为是 SLE 的特异性抗体,它对早期不典型、但经过相应治疗后作回顾性诊断的患者有极大的帮助,而且它不受糖皮质激素的影响。抗 U1-RNP 抗体在 SLE 中阳性率为 32.0%,它可在多种 AID 中出现,不具有特异性。抗 SS-A 抗体和抗 SS-B 抗体虽然可见于多种 AID,但与 SS 密切相关。抗 SS-A 抗体敏感性高,抗 SS-B 抗体特异性高,两者联合检测提高了对 SS 的诊断率。本文在 SCSC 患者中检出抗 Scl-70 抗体 2 例,在 PM/OM 患者中抗 Jo-1 抗体 3 例,结合临床诊断,均符合其相应疾病,说明抗体对其疾病诊断还是有较高的特异性和灵敏度。抗 rRNP 抗体为 SLE 的特异性抗体,阳性率为 10.0%~40.0%,本文阳性率为 12.0%。抗 rRNP 抗体常被认为与 SLE 的中枢神经系统损害相关^[12]。

ANA 检测虽然阳性率很高但特异性不强,还出现在其他一些疾病中如 ITP、呼吸系统疾病、内分泌疾病和肾脏疾病等。本文 ITP 患者 13 例,均进行随访,以观察此类患者将来是否发生 SLE、RA 等 AID^[13]。

迄今已有 20 余种抗核内各种不同成分的 ANA 被相继发现^[14]。临床检测中,仅从核型上很难判断是针对哪一种靶抗原的抗体,更不必说几种核型同时存在的情况了。在检测 ANA 的同时,又将每个样本作了 ENA 抗体谱检测,以确认阳性结果的具体抗体类型,566 例标本中,针对 7 种抗原的抗体均有出现。对于大多数 ANA 检测阳性的标本,通过 ENA 抗体谱检测,基本上可以确定其抗体相对应的抗原^[15]。但 566 例阳性标本中还是有些标本未检测出相应的靶抗原,这些标本大多数是 ANA 检测滴度较低的标本(如 1:100),因此用 ENA 抗体谱检测滴度较低的标本抗体所对应的靶抗原的能力

较弱,也可能由于本实验室 ENA 抗体谱只做了 7 种抗原的抗体检测,对于另外的一些抗体有可能漏检。

通过本次回顾分析,了解 ANA 在临床患者中的总体分布及在 AID 患者中的总体分布情况。在 AID 的检测和临床应用中,同时检测 ANA、抗 ds-DNA 抗体、ENA 抗体谱,不仅能指导临床诊断,还可以对 AID 的疗效观察和预后判断提供重要依据。

参考文献:

- [1] Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease[J]. *Lancet*, 2004, 363(9420):1544-1546.
- [2] Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. Autoantibodies [M]. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science BV, 2007.
- [3] 李永哲. 自身抗体检测技术临床推广应用和质量保证工作中应用重视的问题[J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29(9):769-773.
- [4] Yashwant K, Alka B, Ranjana WM. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagn of connective tissue diseases: a journey revisited[J]. *Diagn Pathol*, 2009, 4:1-10.
- [5] 王露楠, 邓魏, 李金明. 抗核抗体谱检测的室间质量评价[J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29(8):692-695.
- [6] Hiemann R, Buttner T, Krieger T, et al. Challenges of automated screening and differentiation of nonorgan specific autoantibodies on HEp-2 cells[J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 9(1):17-22.
- [7] 陈曼丹, 陈林兴. 抗核抗体在自身免疫性疾病的检测及应用[J]. *实用医学杂志*, 2005, 12(2):134.
- [8] 王国丽, 王有为, 肖莎丽, 等. 614 例系统性红斑狼疮自身抗体检测结果分析[J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2005, 3:46-47.
- [9] Shmerling RH. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited[J]. *South Med J*, 2005, 98(7):704-711.
- [10] 孟博, 张志斌. 抗核抗体在自身免疫性疾病的检测及应用[J]. *放射免疫学杂志*, 2006, 19(1):78-79.
- [11] 熊军, 李小军. 质粒 DNA 抗原酶免疫吸附试验检测抗双链 DNA 抗体的研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2003, 26(6):374-376.
- [12] Noijima Y, Minota S, Yamada A, et al. Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patient with systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 1992, 51(9):1053-1055.
- [13] 李一荣, 吴建民, 邢辉, 等. 血小板减少性紫癜患者抗心磷脂抗体及抗核抗体的检测[J]. *中华检验医学杂志*, 2001, 24(2):111.
- [14] 吕鹏, 王玉梅. ENA 多肽抗体谱的测定及临床应用[J]. *大连医科大学学报*, 1999, 21(2):136-137.
- [15] 邓学新, 曲昌华. 818 例自身免疫疾病抗 ENA 抗体与抗核抗体的对照分析[J]. *临床检验杂志*, 2005, 23(4):302-303.