

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.02.018

抗核抗体谱中阳性的自身抗体数目对狼疮诊断的意义

李和军,李 频,林顺平,郑祥雄[△]

(福建医科大学附属协和医院风湿科,福州 350001)

[摘要] 目的 探讨抗核抗体谱(ANAs)中阳性的自身抗体数目对系统性红斑狼疮(SLE)诊断的意义。方法 共 1 297 例患者纳入分析,其中 SLE 患者 148 例,非 SLE 风湿病患者 317 例,肾脏疾病患者 99 例,血液病患者 210 例,其他组患者 523 例。免疫印迹法检测各组患者 ANAs,率的比较采用 χ^2 检验,ROC 曲线分析阳性的自身抗体数目在 SLE 诊断中的价值。结果 阳性的自身抗体数目对 SLE 具有很好的诊断价值,曲线下面积为 0.934;SLE 组中自身抗体的阳性率为 93.92%,高于其他各组($P < 0.01$),自身抗体阳性数目大于或等于 3 时,阳性似然比大于 10(72.78),对 SLE 诊断具有很好的预测价值。结论 免疫印迹法检测的 ANAs 中 3 种及 3 种以上自身抗体阳性高度提示 SLE。

[关键词] 红斑狼疮,系统性;抗体,抗核;自身抗体;诊断;免疫印迹法

[中图分类号] R446.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)02-0200-03

Significance of positive autoantibodies number in antinuclear antibody spectrum for diagnosing systemic lupus erythematosus

LI Hejun, LI Pin, LIN Shunping, ZHENG Xiangxiong[△]

(Department of Rheumatology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the significance of positive autoantibodies number in antinuclear antibodies(ANAs) spectrum for the diagnosis of systemic lupus erythematosus(SLE). **Methods** A total of 1 297 patients were included in this study, among them 148 cases were SLE, 317 cases were non-SLE rheumatic diseases, 99 cases were nephropathy, 210 cases were hematological diseases, and 523 cases were other diseases as the control group. The ANAs level in each group was detected by immunoblotting. The rate comparison adopted the chi square test. The value of positive autoantibodies number in diagnosing SLE was analyzed by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** The positive autoantibodies number had good diagnostic value for SLE. The area under the curve was 0.934; the positive rate of autoantibodies(AABs) in the SLE group was 93.92%, which was much higher than that in other groups($P < 0.01$). When the number of positive-AABs was ≥ 3 , the positive likelihood ratio was greater than 10(72.78), showing a very good predictive value for the diagnosis of SLE. **Conclusion** Three or more kinds of positive-AABs is highly suggestive of SLE.

[Key words] lupus erythematosus, systemic; antibodies, antinuclear; autoantibodies; diagnosis; immunoblotting

系统性红斑狼疮(SLE)是自身免疫介导的,以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病,血清中出现以抗核抗体为代表的多种自身抗体^[1]。好发于育龄女性,在女性中发病率高达 113/10 万^[2]。目前临床上对 SLE 的诊断是基于美国风湿病协会关于 SLE 的分类标准。但是 SLE 是一种高度异质性疾病,病理生理复杂,临床表现及抗体多样。没有单一的检验对诊断 SLE 具有足够的灵敏度和特异度^[3]。各种 SLE 分类标准在临床实践中存在不确定性。随着新的自身抗体不断发现,并被应用于临床诊断,总结抗核抗体谱(ANAs),对于提高 SLE 诊断的灵敏度、特异度、准确性具有重要意义。本研究试图通过分析免疫印迹法检测的 ANAs 中阳性的自身抗体数目在 SLE 诊断中的价值,以便临床实践中能更好地把握 SLE 的诊断。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 8 月至 2013 年 8 月于本院初次诊断的 SLE 患者 148 例(不包括重叠综合征、药物性 SLE),其中男 25 例,女 123 例,年龄 7~69 岁,中位年龄 34 岁。入选患者全部符合 2009 年 SLE 国际临床协作组(Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) SLE 分类标准,并通过临床综合分析排除误诊病例。同时收集同期就诊的非 SLE 风湿病患者 317 例,包括非 SLE 弥漫性结缔组织病、原发性血

管炎、脊柱关节炎、代谢性骨关节病;肾病患者 99 例,包括非风湿病引起的蛋白尿、血尿、肾功能不全;血液系统疾病患者 210 例,包括白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)、淋巴瘤、慢性骨髓增殖性疾病及非风湿病引起的贫血、血小板减少、白细胞减少;其他组患者 523 例,包括肿瘤、感染、神经系统疾病、心血管系统疾病。

1.2 方法 采用免疫印迹法检测 ANAs,试剂盒购自欧蒙(北京)医学诊断技术有限公司,可同时检测 13 种自身抗体,包括抗 U1RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗核小体抗体(AnuA)、抗 rRNP 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗组蛋白抗体(AHA)、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗着丝点 B 蛋白抗体、抗增殖细胞核抗原抗体(PCNA),结果显示为阴性(-)、弱阳性(±)、阳性(1+、2+、3+、4+)。

1.3 统计学处理 采用 MedCalc 软件进行数据分析,计数资料用率表示,比较采用 χ^2 检验,ROC 曲线分析诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各种自身抗体在各组疾病中的阳性率 抗 U1RNP 抗体(41.22%)、抗 Sm 抗体(16.89%)、AnuA(41.89%)、抗 rRNP 抗体(31.76%)、抗 dsDNA 抗体(13.51%)、AHA(41.89%)、

抗 SSA 抗体(63.51%)、抗 SSB 抗体(22.97%)在 SLE 组都有较高的阳性率,而抗 Scl-70 抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗着丝点 B 抗体、PCNA 在 SLE 中的阳性率很低,见表 1。

表 1 自身抗体在各组疾病中的阳性率(%)

项目	SLE 组	非 SLE 风湿病组	肾病组	血液病组	其他组
抗 U1RNP 抗体	41.22	5.68	0	0	9.56
抗 SM 抗体	16.89	0.32	0	0.48	0.19
AnuA	41.89	0.63	0	0.48	0
抗 rRNP 抗体	31.76	1.26	0	0	0.19
AHA	41.89	2.84	3.03	1.43	0.76
抗 dsDNA 抗体	13.51	0.95	0	0.48	1.72
抗 SSA 抗体	63.51	28.08	2.02	11.90	5.35
抗 SSB 抗体	22.97	9.78	0	0	0.19
抗 SCL70 抗体	0.70	0.95	0	0.48	0.19
抗着丝点 B 抗体	0.70	6.62	0	0.95	0.38
抗 PM-SCL 抗体	0.70	2.84	0	0	0.19
抗 JO-1 抗体	0.70	1.26	0	0.48	0.38
PCNA	2.00	0.32	0	0	0.76

2.2 阳性的自身抗体数目在各组疾病中的比较 SLE 组、非 SLE 风湿病组中 1 种及 1 种以上自身抗体阳性的比例分别为 93.92%、42.59%,2 种及 2 种以上自身抗体阳性的比例分别为 77.03%、14.83%,远远高于肾病组(5.05%, $\chi^2=192.71$;0, $\chi^2=141.62$),血液病组(14.29%, $\chi^2=220.90$;2.38%, $\chi^2=217.99$),其他组(10.52%, $\chi^2=387.45$;1.15%, $\chi^2=452.28$, $P<0.01$),SLE 组中 3 种及 3 种以上自身抗体阳性比例为 50.68%,远远高于非 SLE 风湿病组(2.52%, $\chi^2=159.54$, $P<0.01$),见表 2。

2.3 ROC 曲线分析阳性的自身抗体数目在 SLE 诊断中价值 ROC 曲线显示 ANAs 中阳性的自身抗体数目对 SLE 诊断

具有很好的价值(曲线下面积为 0.933, $Z=36.040$, $P<0.01$),见图 1。

2.4 阳性的自身抗体数目在 SLE 诊断中的评价指标分析以大于或等于 1 种自身抗体阳性为标准时,阳性的自身抗体数目诊断 SLE 的灵敏度为 93.92%,阴性似然比 0.076,当阳性的数目增多时,其阳性似然比增加,当自身抗体阳性数目大于或等于 3 时,阳性似然比为 72.78,对 SLE 诊断具有很好的预测价值,见表 3。

表 2 各组间自身抗体阳性数目比较(%)

数目(种)	SLE 组	非 SLE 风湿病组	肾病组	血液病组	其他组
0	6.08	57.41	94.94	85.71	89.29
0.5 ^a	0	0	0	0	0.19
1	16.89	27.76	5.05	11.91	9.37
2	26.35	12.31	0	2.38	1.15
3	18.24	1.26	0	0	0
≥ 4	32.44	1.26	0	0	0

^a:自身抗体弱阳性

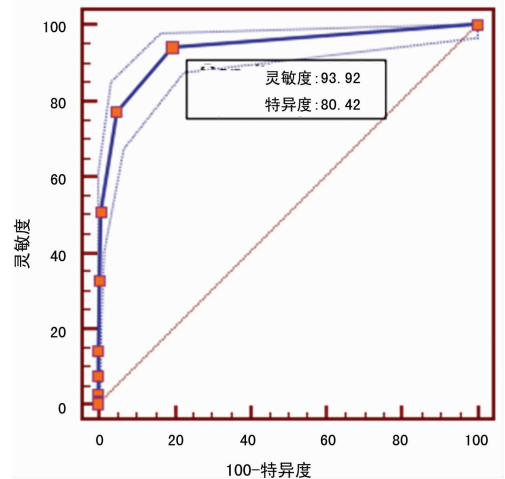


图 1 ROC 曲线分析自身抗体阳性数目在 SLE 中的诊断价值

表 3 阳性的自身抗体数目在 SLE 诊断中的评价指标分析

项目	≥ 1 种	≥ 2 种	≥ 3 种
灵敏度[% (95%CI)]	93.92(88.80,97.20)	77.03(69.40,83.50)	50.68(42.30,59.00)
特异度[% (95%CI)]	80.42(78.00,82.70)	94.95(93.50,96.10)	99.30(98.60,99.70)
阳性似然比(95%CI)	4.80(4.20,5.40)	15.26(11.70,19.90)	72.78(35.80,147.80)
阴性似然比(95%CI)	0.08(0.04,0.10)	0.24(0.20,0.30)	0.50(0.40,0.60)

表 4 阳性的自身抗体数目在风湿病诊断价值中的评价指标分析

项目	≥ 1 种	≥ 2 种	≥ 3 种
灵敏度[% (95%CI)]	58.92(54.30,63.40)	34.62(30.30,39.10)	17.85(14.50,21.60)
特异度[% (95%CI)]	89.18(86.90,91.20)	98.68(97.60,99.30)	100.00(99.60,100.00)
阳性似然比(95%CI)	5.45(4.40,6.70)	26.19(14.40,47.70)	∞
阴性似然比(95%CI)	0.46(0.40,0.50)	0.66(0.60,0.70)	0.82(0.80,0.90)

2.5 阳性的自身抗体数目在风湿病中的诊断价值 将 SLE

组与非 SLE 风湿病组归为风湿病组,发现自身抗体阳性数目

大于或等于 2 种时,对风湿病的诊断的特异度为 98.68%,阳性似然比 26.19,自身抗体阳性数目大于或等于 3 种时,对风湿病诊断的特异度为 100%,见表 4。

3 讨 论

SLE 是一种高度异质性疾病,尤其在不同种族^[4-5]、不同年龄阶段起病的患者中临床症状和 ANAs 都存在较大差异^[6],给疾病诊断带来挑战。2009 年 SLICC 制定了一个分类标准,验证显示 SLICC 分类标准具有较高的灵敏度,但特异度降低^[7]。在一组瑞典的 SLE 患者中验证 SLICC 分类标准,也显示 SLICC 分类标准特异度也降低^[8],提示 SLE 的诊断分类标准存在不确定性。因此,不断总结我国 SLE 患者相关的 ANAs,对于临床上更好地把握 SLE 的诊断具有重要的意义。

SLE 患者体内产生多种致病性自身抗体,对 SLE 的诊断及病情活动判断具有重要的意义。而抗核抗体特异性较差,在正常人尤其是 SLE 患者的健康一级亲属中存在较高的阳性率^[9],因此进一步评价自身抗体阳性数目在 SLE 诊断中的意义,有助于提高 SLE 诊断准确率。

本研究通过收集 SLE 及对照组患者临床资料,分析免疫印迹法检测的阳性的自身抗体数目在 SLE 中的诊断价值。结果分析可见,SLE 组自身抗体阳性率高,反映了狼疮患者免疫高度紊乱、产生多种自身抗体的基本发病机制。而抗体阴性在 SLE 诊断中具有很好的阴性预测价值。3 种及 3 种以上自身抗体阳性则高度提示 SLE 可能,对诊断具有很好的预测价值,对风湿病诊断也具有高度特异性。

综上所述,免疫印迹法检测的 ANAs 中自身抗体阴性,则 SLE 的可能性很小。而自身抗体阳性种类越多,对 SLE 的阳性预测价值越高,3 种及 3 种以上自身抗体阳性高度提示 SLE,并可确立风湿病的诊断。

参考文献

[1] LI W X, PAN H F, LI L H, et al. Prevalence and clinical significance of 15 autoantibodies in patients with new-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Ir J Med Sci*, 2010, 179(4):623-627.

(上接第 199 页)

[11] 谢德贵.腹腔镜胆囊切除术治疗急性胆囊炎的临床观察[J]. *重庆医学*, 2014, 43(13):1637-1638.

[12] TANA M, TANA C, COCCO G, et al. Acute acalculous cholecystitis and cardiovascular disease: a land of confusion[J]. *J Ultrasound*, 2015, 18(4):317-320.

[13] ZHANG L, SAH B, MA J, et al. A prospective, randomized, controlled, trial comparing occult-scar incision laparoscopic cholecystectomy and classic three-port laparoscopic cholecystectomy[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(4):1131-1135.

[14] HEINRICH M, OGDEN J, PATEL A G. The impact of varying post-operative dressing size on recovery from laparoscopic cholecystectomy [J]. *Psychol Health Med*,

[2] 王吉耀.内科学(2版)[M].北京:人民卫生出版社,2010:1115-1123.

[3] LIU C C, AHEARN J M. The search for lupus biomarkers[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009, 23(4):507-513.

[4] SHAHARIR S S, HUSSEIN H, RAJALINGHAM S, et al. Damage in the multiethnic malaysian systemic lupus erythematosus(SLE) cohort: comparison with other cohorts worldwide[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e0166270.

[5] BUDHOO A, MODY G M, DUBULA T, et al. Comparison of ethnicity, gender, age of onset and outcome in South Africans with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2017, 26(4):438-446.

[7] SASSI R H, HENDLER J V, PICCOLI G F, et al. Age of onset influences on clinical and laboratory profile of patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(1):89-95.

[7] PETRI M, ORBAI A M, ALARCÓN G S, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8):2677-2686.

[8] IGHE A, DAHLSTRÖM Ö, SKOGH T, et al. Application of the 2012 systemic lupus international collaborating clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):3.

[9] LANGKILDE H, VOSS A, HEEGAARD N, et al. Autoantibodies persist in relatives to systemic lupus erythematosus patients during 12 years follow-up[J]. *Lupus*, 2017, 26(7):723-728.

(收稿日期:2017-06-18 修回日期:2017-08-27)

2014, 19(2):222-234.

[15] ANGRAL R, WANI A A, KAPOOR B B. Tramadol and postoperative shivering in patients undergoing open and laparoscopic cholecystectomy under general anaesthesia [J]. *SAJAA*, 2012, 18(2):111-114.

[16] 杨亚林,徐志杰.腹腔镜胆囊切除术治疗急性结石性胆囊炎合并胆汁性腹膜炎的术后感染状况分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(1):98-101.

[17] DALMIA S, DALMIA R. Combined laparoscopic cholecystectomy(LC)and laparoscopic assisted vaginal hysterectomy(LAVH)is feasible and safe in selected cases[J]. *Br J Med Med Res*, 2015, 7(5):569-575.

(收稿日期:2017-07-12 修回日期:2017-09-23)