

• 论 著 •

抗核抗体、免疫球蛋白及补体联合检测对狼疮性肾炎的诊断意义

郭欣,徐兆珍[△],李晓光,王丽艳,于永光

(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科 150001)

摘要:目的 探讨抗核抗体(ANA)、免疫球蛋白和补体检测对狼疮性肾炎(LN)和不伴肾炎的系统性红斑狼疮(SLE)的诊断意义。方法 对 406 例 SLE 患者和 120 例健康体检者采用间接免疫荧光法测定 ANA,应用散射比浊法测定补体(C3、C4)及免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM、IgE)。结果 406 例 SLE 患者中,ANA 阳性率 94.49%,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。SLE 患者 LN 组与非 LN 组 ANA 核型均以核均质型和核颗粒型为主, LN 组这 2 种核型占 84.35%,非 LN 组占 72.12%,两者差异有统计学意义($P < 0.05$); LN 组胞浆颗粒型占 11.31%,与非 LN 组的 21.93%差异有统计学意义($P < 0.05$)。LN 组与非 LN 组 IgG、IgA、IgM、IgE 水平均增高,而 C3、C4 水平均降低,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); C3 水平在 LN 组降低更明显,与非 LN 组比较差异有统计学意义($P = 0.001$)。结论 ANA、免疫球蛋白和补体的联合检测对提高 SLE 的临床诊断、预后判断、疗效观察等方面意义重大。

关键词: 红斑狼疮, 系统性; 狼疮肾炎; 抗体, 抗核; 补体系统蛋白质类; 免疫球蛋白类

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.14.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)14-1565-02

Diagnostic significance of combined detection of antinuclear antibody, immunoglobulin and complement for lupus nephritis

Guo Xin, Xu Zhaozhen[△], Li Xiaoguang, Wang Liyan, Yu Yongguang

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic significance of combined detection of antinuclear antibody(ANA), immunoglobulin and complement for systemic lupus erythematosus(SLE) with or without lupus nephritis (LN). **Methods** ANA was detected by indirect immunity fluorescent method, and complement(C3, C4) and immunoglobulin(IgG, IgA, IgM, IgE) were detected by nephelometry in 406 SLE patients and 120 health controls. **Results** Among 406 SLE patients, the positive rate of ANA was 94.49%, and there was significant difference with control group ($P < 0.01$). Most SLE patients were with homogeneous and speckled types of ANA. These two types were 84.35% in LN group, higher than that of 72.12% in without LN group ($P < 0.05$). Cytoplasmic type was 11.31% in LN group, lower than that of 21.93% in without LN group ($P < 0.05$). Among all patients, the serum levels of IgG, IgA, IgM and IgE were all increased, but serum levels of C3 and C4 were lower than control group ($P < 0.05$). Serum level of C3 in LN group were significant lower than that in without LN group ($P = 0.001$). **Conclusion** Combined detection of ANA, immunoglobulin and complement have certain clinical value of the diagnosis, prognostic evaluation and rational adjuvant-therapy of SLE.

Key words: lupus erythematosus, systemic; lupus nephritis; antibodies, antinuclear; compleament system proteins; immunoglobulins

系统性红斑狼疮(SLE)是一种体内有大量自身抗体,全身多个脏器、系统受累的自身免疫性疾病。SLE 常累及肾脏,临床上又称为狼疮性肾炎(LN),有资料表明,对 SLE 患者进行肾穿刺检查,几乎均有不同程度的肾脏病变^[1]。本研究中的 406 例 SLE 患者中,122 例伴有 LN,约占 30%。为更好地诊断和治疗 SLE,本研究对 SLE 患者血清抗核抗体(ANA)、补体及免疫球蛋白进行检测,并对检测结果进行分析和探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 406 例 SLE 患者为 2005~2010 年来本院就诊的住院和门诊患者,年龄 9~80 岁,平均 34.95 岁,其中女性 370 例,男性 36 例,诊断均符合美国风湿病学会(ACR)1997 年修订的 SLE 诊断标准^[3]。对照组选取门诊健康体检者 120 例,年龄 15~68 岁,平均 35.6 岁,其中女性 75 例,男性 45 例。将患者分为 LN 组($n=122$)和非 LN 组($n=284$)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 取清晨空腹静脉血 3 mL,静置 30 min 后,离心分离血清(8 cm 离心半径,3 000 r/min 离心 10 min)。

1.2.2 ANA 测定 采用间接免疫荧光法,试剂盒为德国欧蒙

公司生产,每次试验均做阴、阳对照,实验过程严格按照试剂盒提供的说明书进行。结果判断:显微镜下观察荧光模型及滴度,以滴度大于或等于 1:100 为 ANA 检测阳性。

1.2.3 免疫球蛋白和补体的检测 免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM、IgE)和补体(C3、C4),均采用散射比浊法检测,试剂盒由德灵公司生产,在 BN II 全自动免疫分析仪上自动检测。以上均做质控对照。

1.3 统计学处理 所有数据均用 SPSS11.5 统计软件进行分析。计数资料以百分率表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 患者 LN 组和非 LN 组 ANA 阳性率比较结果 将 406 例 SLE 患者和健康体检者进行 ANA 检测,结果显示:LN 组 122 例,ANA 阳性 115 例,阳性率为 94.26%,非 LN 组 284 例,ANA 阳性 269 例,阳性率为 94.72%,而对照组 120 例,阳性率为 0.00%。ANA 阳性率在 LN 组与非 LN 组间差异无统计学意义($P > 0.05$),与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

[△] 通讯作者, E-mail: xzz0418@163.com.

2.2 SLE 患者 LN 组和非 LN 组 ANA 核型结果 将 LN 组 115 例 ANA 阳性者和非 LN 组 269 例 ANA 阳性者,在显微镜下观察荧光模型,结果显示,两组核型都是以核均质型、核颗粒型为主。LN 组这两种核型占 84.35%,而非 LN 组占 72.12%,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外, LN 组含有胞浆颗粒型的核型 13 例,占 11.31%,非 LN 组的这种核型 59 例,占 21.93%,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 SLE 患者与对照组免疫球蛋白及补体检测结果 将 406 例 SLE 患者和健康体检者分别进行免疫球蛋白及补体检测,结果显示,SLE 患者两组与对照组相比,免疫球蛋白水平均升高,而补体水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。C3 检测结果在 LN 组与非 LN 组间差异有统计学意义($P = 0.001$)。其他项目两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),IgE

呈非正态分布,见表 2。

表 1 SLE 患者 LN 组和非 LN 组 ANA 核型结果

ANA 核型	LN 组		非 LN 组	
	n	百分率(%)	n	百分率(%)
核均质型	41	35.65	75	27.88
核颗粒型	44	38.26	84	31.23
胞浆颗粒型	0	0.00	4	1.49
核均质型和核颗粒型	12	10.44	35	13.01
核均质型和胞浆颗粒型	7	6.09	25	9.29
核颗粒型和胞浆颗粒型	6	5.22	29	10.78
核着丝点型	2	1.73	10	3.72
核仁型	3	2.61	6	2.23
核膜型和胞浆颗粒型	0	0.00	1	0.37

表 2 SLE 患者与对照组免疫球蛋白及补体检测结果

组别	C3(g/L)	C4(g/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	IgE(IU/mL)
对照组	1.275±0.32	0.283±0.10	11.53±4.11	1.76±0.74	1.09±0.51	34.61±17.56
LN 组	0.529±0.22	0.106±0.06	18.43±7.95	3.13±1.38	1.27±0.50	137.16±76.37
非 LN 组	0.668±0.29	0.133±0.08	19.88±6.18	3.33±1.13	1.45±0.77	388.12±297.87

3 讨 论

SLE 是一种多因素引起的特异性自身免疫性疾病,主要表现为多种抗体参与,造成多系统损伤。目前,认为免疫复合物型变态反应是引起 SLE 组织损伤的主要机制,最严重的并发症是 LN^[2]。血清免疫学检查对其诊治有重要意义。本文资料显示,406 例 SLE 患者中,女性 370 例,占 91.1%,其中 15~44 岁的女性占 72.7%,这说明 SLE 存在明显的性别和年龄差异,这主要是由于免疫系统反应受不同性激素影响,女性性激素可增强免疫反应,雌激素直接作用于 B 细胞,使之活化,自身抗体生成增多,而男性性激素则抑制免疫反应^[3]。

SLE 血清学的特点是具有多种自身抗体,其中以 ANA 为主。ANA 是一组将自身真核细胞的所有抗原成分作为靶抗原的自身抗体的总称。ANA 靶抗原含义已由传统的细胞核扩展到现在的整个细胞,包括细胞核仁、细胞核、细胞质、细胞骨架、细胞分裂周期等。某些抗原成分在核仁和胞浆内的含量比核质内更丰富。ANA 在大多数自身免疫性疾病中均可呈阳性,尤其是 SLE。这主要是由于细胞凋亡,染色质断裂,核酸释放引起的,在健康人体内染色质断裂的核酸在细胞内就被吞噬细胞所吞噬,不会释放到细胞外;而 SLE 患者,由于吞噬细胞吞噬作用受限,以及补体异常,使释放到细胞外的核酸增多,从而产生很多 ANA^[4-5]。本文 406 例 SLE 患者中, LN 组 122 例, ANA 阳性率为 94.26%;非 LN 组 284 例, ANA 阳性率为 94.72%;与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。说明 ANA 的检测对 SLE 临床诊断有极大的帮助,能为 SLE 患者早期诊断及治疗提供有利证据。ANA 已被列为 SLE 诊断标准之一,是 SLE 的最佳筛查试验。但由于其在多种自身免疫病中均可呈阳性,所以特异性较差^[6-8]。

ANA 的荧光图像根据靶抗原位点可分为多种^[9],本文可见 LN 组与非 LN 组 ANA 阳性者核型均以核均质型、核颗粒型为主。且非 LN 组比 LN 组核型分布更广。此两组间核型比较未见有相关文献报道。由此可见,根据检测 ANA 核型及核型分布可帮助判断 SLE 是否伴有 LN,对 LN 的诊断和治疗有重要意义。

SLE 患者体内免疫功能紊乱,产生大量自身抗体,故 SLE 患者血清中免疫球蛋白含量往往增高^[10-11]。本文资料显示, LN 组与非 LN 组 SLE 患者 IgG、IgA、IgM、IgE 水平均增高,而 C3、C4 水平均降低,两组间比较,除 C3 差异有统计学意义外($P = 0.001$),其他项目均无统计学意义差异($P > 0.05$),但是可以看出, LN 组的 C4 水平比非 LN 组更低,而免疫球蛋白水平则是非 LN 组比 LN 组高,这可能与所取病例数量等因素有关,以后将继续研究;但两组与对照组比较,均有统计学意义差异($P < 0.05$)。IgE 在健康人血清中仅含微量且个体差异很大,因此检测结果分布范围广泛,呈非正态分布。免疫复合物与补体结合,大量消耗补体,致使补体 C3、C4 水平降低, C3、C4 水平的异常会使凋亡细胞释放到细胞外的核酸增多,从而使机体产生更多的 ANA。而血清中更多的 ANA 与相应抗原结合,形成更多的免疫复合物,继而与补体结合,致使补体 C3、C4 水平降低,如此反复,形成恶性循环。本研究显示, C3 水平在 LN 组降低更明显,与非 LN 组比较,差异显著。C3 是总补体中含量最多的,间接代表总补体,因此,检测 C3 对于诊断 LN 意义重大。免疫球蛋白和补体在自身免疫病的发生、发展中起重要作用,是能够反映疾病发展与稳定的指标^[12-15]。

综上所述,免疫球蛋白、补体和 ANA 的联合检测对提高 LN 的临床诊断及鉴别诊断、疗效观察等方面具有重要价值。

参考文献

- [1] 叶冬青,李向培. 红斑狼疮[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:480-504.
- [2] 王鸿利,沈霞,丁磊. 实验诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:325.
- [3] 杜国有,顾向明,方玲. ANA、抗 ds-DNA 抗体及抗 ENA 抗体联合检测在自身免疫性疾病诊断及疗效判断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(10):1064-1066.
- [4] 张红,杨海珍,王应芳,等. 系统性红斑狼疮患者血清免疫球蛋白及补体 C3 检测结果[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2005,26(7):464-465.
- [5] 龚晓彬,姚海林,贺爱民. SLE 患者自身抗体、免(下转第 1568 页)

表 1 不同血清标本 HCV-cAg、HCV RNA 检测结果

标本类别	n	HCV-cAg	HCV RNA
		检测阳性例数	检测阳性例数
HCV 阳性血清标本	56	15	13
HCV 可疑血清标本	49	11	10
单项 ALT 增高标本	47	1	0

3 讨论

HCV 感染者在感染后数周内血清 HCV 抗原出现, HCV RNA 转阳, 随后 ALT 增高, HCV 抗体转阳^[4]。在 HCV 感染后至抗-HCV 抗体产生之前还有一段感染后血清阳转前的 PWP, 为了降低 PWP 感染的危险, 缩短 PWP 以实现 HCV 感染的早期检测, 国外学者对病毒核酸(NAT)、HCV-cAg 检测进行了评价^[5-6], 通过阳转系列血清对抗-HCV 抗体、HCV RNA 和 HCV 抗原出现时间进行比较, HCV-cAg 的平均检出时间只比 HCV RNA 晚约 1 d^[7]。

在临床应用价值上, 抗-HCV 抗体、HCV RNA 和 HCV 抗原检测比较如下: 由于 HCV 感染通常是持续性的终生感染, HCV 临床诊断仍以 ELISA 法检测抗-HCV 抗体为主, 现多采用的第三代检测抗-HCV 抗体试剂中增加了 HCV 基因组 NS5 区表达的蛋白作为抗原, 进一步提高了试剂的敏感性^[8], 方法操作简单, 所需费用少^[9]。但由于厂家之间使用 HCV 基因重组抗原质量及各抗原片段包被比例的不同, 各厂家试剂间的灵敏度和特异性存在着一定差异, 从而导致抗-HCV 抗体检测结果不一致^[10-11]。在抗-HCV 抗体 ELISA 法检测试剂盒中, 由于酶标抗体是广谱抗人 IgG 抗体, 对吸附在固相上的 IgG 抗体无筛选作用, 降低了检测的特异性。一些慢性感染性疾病、自身免疫性疾病, 由于患者体内 IgG 含量较高, 容易产生假阳性结果。为了使血清样品中非特异性 IgG 含量尽量减少, 降低非特异性吸附, 一般需要稀释样品, 这就降低了样品中特异性抗体的浓度, 使方法灵敏度下降。HCV RNA 检测存在以下问题: 检测操作复杂、影响因素多、需专用设备、检测耗时长、对标本和操作的要求较高、检测结果假阳性问题较难解决。而 HCV 抗原检测耗时短, 其方法与常规 ELISA 法相似, 不用添加仪器设备, 大大缩短了 PWP。但是当机体出现抗-HCV 抗体之后, 体内 HCV-cAg 和抗体相结合, 导致抗原检出率降低或不能被检出^[12]。因此, HCV-cAg 可应用于 HCV 感染的早期诊断。HCV-cAg 和抗-HCV 抗体联合检测, 有助于实现

丙型肝炎的早期防治。

参考文献

- [1] Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2002, 36(5): S35-46.
- [2] Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11(2): 86-94.
- [3] Laperche S, Le Marrec N, Simon N, et al. A new HCV core antigen assay based on disassociation of immune complexes: an alternative to molecular biology in the diagnosis of early HCV infection [J]. *Transfusion*, 2003, 43(7): 958-962.
- [4] 陈安心, 童爱飞. 患者输血前血液传染指标检测结果分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2004, 14(4): 387-389.
- [5] Cano H, Candela MJ, Lozano ML, et al. Application of a new enzyme-linked immunosorbent assay for detection of total hepatitis C virus core antigen in blood donors[J]. *Transfus Med*, 2003, 13(5): 259-266.
- [6] Veillon P, Payan C, Picchio G, et al. Comparative evaluation of the total hepatitis C virus core antigen, branched-DNA, and amplicor monitor assays in determining viremia for patients with chronic hepatitis C during interferon plus ribavirin combination therapy [J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(7): 3212-3220.
- [7] Eiras A, Franco E, Montoro JA, et al. HCV NAT (minipool RT-PCR) and HCV core antigen ELISA [J]. *Transfusion*, 2003, 43(1): 118-119.
- [8] 谢立, 吴晓东. 丙型肝炎病毒检测方法的研究进展及其临床意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(1): 884-886.
- [9] 邱晓东, 明德松. 丙型肝炎抗体 3 种检测方法的成本-效果分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2008, 29(11): 1048.
- [10] 高艳, 陈志强, 麦永平, 等. 3 组国产 ELISA 抗-HCV 初复检试剂的检测效果评价 [J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(7): 743-744.
- [11] 孟宪军, 史志旭, 祝凯捷, 等. HCV 抗体酶联免疫诊断试剂的质量评价 [J]. *临床输血与检验*, 2008, 10(3): 245-247.
- [12] Schnuriger A, Dominguez S, Valantin M, et al. Early detection of hepatitis C virus infection by use of a new combined antigen-antibody detection assay: potential use for high-risk individuals [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(4): 1561-1563.

(收稿日期: 2011-01-24)

(上接第 1566 页)

疫球蛋白、补体检测分析 [J]. *江西医学检验*, 2006, 24(S1): 597-598.

- [6] 高志芬, 陈晓玲. ANA 阴性的 SLE 的实验室检查 [J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(9): 946-947.
- [7] Tan Y, Yu F, Yang H, et al. Autoantibodies against monomeric C-reactive protein in sera from patients with lupus nephritis are associated with disease activity and renal tubulointerstitial lesions [J]. *Hum Immunol*, 2008, 69(12): 840-844.
- [8] 高玉洁, 郭鹤, 赵高阳, 等. 免疫印迹法检测 ENA 及其在自身免疫性疾病中的诊断价值分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(5): 427-429.
- [9] 曹华军, 程艳杰, 李桂新, 等. 抗核抗体核型及滴度与免疫球蛋白和补体的关系 [J]. *现代检验医学*, 2008, 23(6): 61-63.
- [10] Tseng JC, Lu LY, Hu RJ, et al. Elevated serum anti-endothelial cell autoantibodies titer is associated with lupus nephritis in pa-

tients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2007, 40(1): 50-55.

- [11] 胡大雁, 邓丹琪, 张佩莲, 等. SLE 患者血清 C3、C4 及免疫球蛋白水平与疾病活动性的关系 [J]. *皮肤病与性病*, 2009, 31(1): 8-10.
- [12] 巫翠云, 邱梅花. 多种抗核抗体、免疫球蛋白、补体联合检测对 SLE 的临床意义 [J]. *海南医学*, 2005, 16(11): 111-112.
- [13] 何兰, 张国元, 凡醒明, 等. 免疫球蛋白、补体及自身抗体联合检测对 SLE 的临床意义 [J]. *检验医学与临床*, 2005, 2(5): 204-205.
- [14] 李光迪, 刘芳, 张长菊. 抗核小体抗体对系统性红斑狼疮的诊断意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2006, 27(9): 835-836.
- [15] Moroni G, Radice A, Giammarresi G, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(2): 234-237.

(收稿日期: 2011-02-03)