

• 论 著 •

联合检测抗核抗体和抗双链 DNA 抗体在狼疮性肾炎诊断中的作用

徐兆珍, 宋丽婷, 郭欣, 韩丽, 杜柏廷, 关秀茹[△]
(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科, 黑龙江 150001)

摘要:目的 探讨联合检测抗核抗体(ANA)和抗双链 DNA 抗体在狼疮性肾炎(LN)诊断中的作用。方法 对 406 例系统性红斑狼疮(SLE)患者(其中 LN 122 例)和 120 例健康体检者采用间接免疫荧光法测定 ANA, 应用欧蒙印迹法测定抗双链 DNA 抗体。结果 406 例 SLE 患者, ANA 阳性率平均为 94.49%; 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。ANA 阳性者核型, LN 组核均质型和核颗粒型占 84.35%, 不伴肾炎组占 72.12% ($P < 0.05$)。ANA 滴度: LN 组较不伴肾炎组, 低滴度结果低, 而高滴度结果高 ($P < 0.05$)。ANA 阳性者检测抗双链 DNA 抗体, 其阳性率为: LN 组 65.22%; 不伴肾炎组 51.67% ($P < 0.05$)。抗双链 DNA 抗体滴度, 低滴度结果 LN 组 64.00%, 不伴肾炎组 81.30%; 高滴度结果 LN 组 36.00%, 不伴肾炎组 18.70% ($P < 0.05$)。两组抗双链 DNA 抗体高滴度时, 其相应的 ANA 滴度: LN 组高滴度结果占绝大多数, 不伴肾炎组结果分布较均匀, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 联合检测 ANA 及抗双链 DNA 抗体, 并综合分析判断, 对提高 LN 的诊断率及疗效观察、判断预后等方面具有重要意义。

关键词: 红斑狼疮, 系统性; 狼疮肾炎; 抗体, 抗核; 抗双链 DNA 抗体; 滴度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.03.015

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)03-0287-03

Diagnostic significance of the combined detection of ANA and anti-ds DNA antibody in patients with lupus nephritis

Xu Zhaozhen, Song Liting, Guo Xin, Han Li, Du Baiyan, Guan Xiuru

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

Abstract: Objective To explore the diagnostic significance of the combined detection of antinuclear antibody(ANA) and anti-ds DNA antibody in patients with lupus nephritis(LN). **Methods** ANA was detected by indirect immunity fluorescent method and anti-ds DNA antibody was detected by EUROIMMUN blotting test in 406 patients with systemic lupus erythematosus(SLE), including 122 cases with LN, and 120 health controls. **Results** Among 406 SLE patients, the average positive rate of ANA was 94.49%, which was significantly different with that in healthy control group ($P < 0.001$). According to the karyotype in patients positive with ANA, homogeneous and speckled were 84.35% in LN group, and 72.12% in SLE without nephritis group, and there was statistical difference ($P < 0.05$). According to ANA titer, lower titer were lower and higher titer were higher in LN group than that in SLE without nephritis group ($P < 0.05$). Among ANA positive patients of these two groups, the positive rate of anti-ds DNA antibody was 65.22%, which was higher than 51.67% in SLE without nephritis group ($P < 0.05$). The titer of anti-ds DNA antibody was almost low in SLE without nephritis group, and the high titer rate of it in LN group was obviously higher than that in SLE without nephritis group ($P < 0.05$). When anti-ds DNA antibody in these two groups was with higher titer, their ANA titer were almost higher in LN group than that in SLE without nephritis group ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined detection of ANA and anti-ds DNA antibody could be used for the differential diagnosis of LN and other types of SLE, and could be with clinical significance in prognosis and providing rational adjuvant-therapies for such patients.

Key words: lupus erythematosus, systemic; lupus nephritis; antibodies, antinuclear; anti-ds DNA antibody; titer

系统性红斑狼疮(SLE)是一种常见的多系统受损的自身免疫性结缔组织病,其临床特点主要表现为 B 淋巴细胞的高度活化,由此产生多种针对自身组织及各种组织成分的自身抗体,并可导致组织和器官的损伤^[1]。根据一般病理检查, SLE 患者中肾脏受累者约占 90%, 加上电子显微镜及免疫荧光检查, 则几乎所有 SLE 均有程度不同的肾脏病变。以肾脏损害为主要表现的 SLE 即为狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)。本研究中的 406 例 SLE 患者, 122 例伴有 LN, 约占 30%。为更好的诊断和治疗 LN, 笔者对 406 例 SLE 患者血清抗核抗体(ANA)及抗双链 DNA 抗体进行检测, 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 选取 406 例 SLE 患者, 均为 2005~2010 年

于本院就诊的住院和门诊患者, 年龄 9~80 岁, 平均年龄 34.95 岁, 女 370 例, 男 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^[2]。健康对照组为门诊健康体检者 120 例, 年龄 15~68 岁, 平均年龄 35.6 岁, 女 75 例, 男 45 例。将 406 例 SLE 患者分为两组: LN 组($n=122$); 不伴肾炎组($n=284$)。LN 诊断标准: 确诊为 SLE 的患者, 伴有持续性蛋白尿(尿蛋白检测超过 0.5 g/d)、管型(可为红细胞、白细胞、颗粒或混合型)或肾活检证实。

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(3 000 r/min 离心 10 min)。

1.2.2 ANA 测定 ANA 采用间接免疫荧光法, 试剂盒为德国欧蒙公司生产, 每次试验均作阴、阳对照, 实验过程严格按照

[△] 通讯作者, E-mail: guanxiuru0451@sohu.com。

试剂盒提供的说明书进行。以滴度不低于 1∶100 为 ANA 检测阳性。

1.2.3 抗双链 DNA 抗体的检测 抗双链 DNA 抗体检测采用欧蒙印迹法,试剂盒为德国欧蒙公司生产,严格按照操作说明进行检测及结果观察。

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 两组患者及健康对照组 ANA 检测结果比较 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%,不伴肾炎组 284 例,ANA 阳性 269 例,阳性率为 94.72%,而健康对照组 120 例,阳性率为 0.00%。ANA 阳性率在 LN 组与不伴肾炎组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。但与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 LN 组和不伴肾炎组 ANA 核型及滴度结果 将 LN 组 115 例 ANA 阳性者和不伴肾炎组 269 例 ANA 阳性者,在显微镜下观察荧光模型及滴度,结果显示:LN 组核均质型和核颗粒型占 84.35%,而不伴肾炎组占 72.12%;LN 组胞浆颗粒型占 11.31%,而不伴肾炎组占 21.93%,两组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ANA 滴度结果显示(见表 1):LN 组较不伴肾炎组,低滴度结果百分率低,而高滴度百分率高,两组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 LN 组和不伴肾炎组 ANA 滴度结果

ANA 滴度	LN 组		不伴肾炎组	
	例数(<i>n</i>)	百分率(%)	例数(<i>n</i>)	百分率(%)
1∶100	7	6.09	41	15.25
1∶320	16	13.91	59	21.93
1∶1 000	47	40.87	94	34.94
1∶3 200	42	36.52	73	27.14
1∶10 000	3	2.61	2	0.74

2.3 LN 组和不伴肾炎组抗双链 DNA 抗体检测结果 LN 组与不伴肾炎组 ANA 阳性者检测抗双链 DNA 抗体,结果显示:LN 组 75 例阳性,阳性率 65.22%;不伴肾炎组 139 例阳性,阳性率 51.67%,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组抗双链 DNA 抗体阳性者,观察其滴度,结果显示(见表 2):LN 组低滴度(1∶10、1∶100)结果为 64.00%,低于不伴肾炎组的 81.30%;高滴度(1∶320、1∶1000)结果为 36.00%,高于不伴肾炎组的 18.70%;两组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 SLE 患者 LN 组和不伴肾炎组抗双链 DNA 抗体滴度结果

抗双链 DNA 抗体滴度	LN 组		不伴肾炎组	
	例数(<i>n</i>)	百分率(%)	例数(<i>n</i>)	百分率(%)
1∶10	21	28.00	55	39.57
1∶100	27	36.00	58	41.73
1∶320	20	26.67	23	16.55
1∶1 000	7	9.33	3	2.15

2.4 LN 组与不伴肾炎组抗双链 DNA 抗体滴度与 ANA 滴度结果比较 LN 组和不伴肾炎组抗双链 DNA 抗体高滴度(1∶320、1∶1 000)时,其相应的 ANA 滴度结果显示(见表 3):LN 组 ANA 高滴度结果占绝大多数,而不伴肾炎组 ANA 滴度结果高、中、低分布较均匀;两组间差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。

表 3 LN 组和不伴肾炎组抗双链 DNA 抗体滴度与 ANA 滴度结果比较

抗双链 DNA 抗体滴度	ANA 滴度 1∶320		ANA 滴度 1∶1 000		ANA 滴度 1∶3 200	
	①组(%)	②组(%)	①组(%)	②组(%)	①组(%)	②组(%)
1∶320	0.00	26.09	15.00	43.48	85.00	30.43
1∶1 000	0.00	33.33	28.57	33.33	71.43	33.33

①:代表 LN;②:代表不伴肾炎。

3 讨 论

SLE 是一种典型的自身免疫性疾病,临床表现多样^[3]。LN 是以肾脏损害为主要表现的 SLE,可累及多系统、多器官,并有明显的免疫系统功能紊乱。肾脏病变直接影响 LN 的预后。LN 的一个重要特点是血清中出现多种自身抗体,因此检测这些自身抗体,对 LN 的诊断具有十分重要的意义^[4-6]。

在这些自身抗体中,最常见并与疾病关系最密切的是 ANA。ANA 又称抗核酸抗原抗体,是一组将自身真核细胞的各种成分,脱氧核糖核蛋白(DNP)、DNA、可提取的核抗原(ENA)和 RNA 等作为靶抗原的自身抗体的总称,ANA 的性质主要是 IgG,也有 IgM、IgA 和 IgD,无种属和器官特异性,能与所有动物的细胞核发生反应,主要存在于血清中,也可存在于胸水、关节滑膜液和尿液中。本文 406 例 SLE 患者中,LN 组 122 例,ANA 阳性率为 94.26%;不伴肾炎组 284 例,ANA 阳性率为 94.72%;与对照组比较 $P < 0.001$,差异极显著。因此,ANA 检测对 SLE 的诊断有较高的敏感性,为 SLE 患者早期确诊及治疗提供有利证据。但由于其在大多数自身免疫性疾病中均可呈阳性,如 SLE、RA、混合性结缔组织病(MCTD)、干燥综合征(SS)、硬皮病、慢性活动性肝炎等,所以特异性较差,不能单独作为 SLE 的诊断标准,但是 SLE 的最佳初筛试验^[7-11]。

ANA 常见的核型有:核均质型、核颗粒型、核仁型、核膜型、核着丝点型、胞浆颗粒型等^[5]。本文可见两组患者 ANA 核型均以核均质型、核颗粒型为主, LN 组占 84.35%,而不伴肾炎组占 72.12%;LN 组胞浆颗粒型占 11.31%,而不伴肾炎组占 21.93%,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。近来国内外均有文献报道 ANA 滴度可作为反映病情的参考指标。由于抗脱氧核糖核蛋白因子,尤其是抗脱氧核糖核酸因子与病情活动性有关,当病情好转或用大量皮质激素治疗后,其滴度下降甚至完全消失。一般说来 ANA 滴度的高低大多数与病情的好转、恶化是平行的,即认为 ANA 在 LN 时滴度增高^[6,18]。本研究结果,从表 1 中可见:1∶100、1∶320 的低滴度 ANA 结果不伴肾炎组高于 LN 组,而 1∶1000、1∶3 200、1∶10 000 的高滴度 ANA 结果则是 LN 组明显高于不伴肾炎组。由此可见,检测 ANA 核型及滴度对诊断 LN 具有重要意义,与国外新近研究结果一致^[12,18]。

抗双链 DNA 抗体对诊断 SLE 有较高的特异性,是 SLE 的特异性指标,且与病情活动相平行,随着疾病活动的控制,抗体滴度可以下降或消失。抗双链 DNA 抗体与 DNA 结合成为免疫复合物在肾小球基底膜沉积,或其直接作用于肾小球抗原

造成 SLE 患者的肾损害,因此抗双链 DNA 抗体与 LN 密切相关。抗双链 DNA 抗体阳性的患者较阴性患者发生肾炎的危险性高 12 倍。同时最新研究也认为抗双链 DNA 抗体滴度的增高与 LN 的活动性有关,是 LN 独立的危险因素^[13-15]。本研究结果显示,LN 组的抗双链 DNA 抗体阳性率为 65.22%,显著高于不伴肾炎 SLE 组的 51.67% ($P<0.05$);从表 2 中可见,不伴肾炎组的抗双链 DNA 抗体滴度绝大多数较低,而 LN 组的高滴度抗体,1:320 占 26.67%,1:1 000 占 9.33%,明显高于不伴肾炎组。这些均与最新研究一致,说明抗双链 DNA 抗体检测可作为 LN 诊断和疗效观察的一项重要指标。并且当抗双链 DNA 抗体高滴度(1:320、1:1 000)时,其相应的 ANA 滴度,LN 组和不伴肾炎组也大不相同。由表 3 可以看出,LN 组 ANA 高滴度结果占绝大多数,而不伴肾炎组 ANA 滴度结果高中低分布较均匀。两组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。说明抗双链 DNA 抗体与 ANA 联合检测分析对 LN 的诊断更具意义^[16-18]。

总之,正确认识并利用 ANA 和抗双链 DNA 抗体联合检测的价值,综合分析判断,可以提高 LN 诊断的准确率,又使其特异性、敏感性大大增强,对 LN 的疗效观察及预后判断等都具有重要的临床应用价值^[19-21]。

参考文献

- [1] 李琪玲. 抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗 ENA 抗体联合检测在自身免疫疾病中的价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(10): 1377.
- [2] 叶冬青, 李向培. 红斑狼疮[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 480-504.
- [3] 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.
- [4] 王鸿利, 沈霞, 丁磊. 实验诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 325.
- [5] 王宏志, 吴楠, 孙才, 等. 125 例自身免疫性疾病诊断中抗核抗体谱检测结果分析[J]. 齐齐哈尔医学院报, 2009, 30(15), 1865.
- [6] 张道强, 谭建华, 隋秀梅. 抗核抗体及特异性抗核抗体谱检测在自身免疫性疾病中的意义[J]. 医学检验与临床, 2009, 20(6): 59-61
- [7] 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): 16
- [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): 5.

- [9] 冀春梅, 王振明, 马局凤. 抗核抗体谱检测在自身免疫性疾病中的意义[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(5): 583-584.
- [10] Yashwant K, Alka B, Ranjana WM. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases, a journey revisited[J]. Diagnostic Pathol, 2009, 12(4): 1-10.
- [11] 陈春华, 王丽, 高泉, 等. 联检抗 C1 q 抗体、ds-DNA、抗核小体、抗 Sm、ANA 在狼疮性肾炎中的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(5): 545.
- [12] 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]. Annal Rheuma Dis, 2009, 30(2): 234-237.
- [13] 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): 4.
- [14] 郭琰, 李荣山, 罗静. 抗核小体抗体与抗双链 DNA 在狼疮肾炎血清的表达及其临床意义[J]. 临床医药实践, 2009, 18(11): 814-816.
- [15] 张铭明, 张锐, 徐建华, 等. 三种方法检测抗双链 DNA 抗体的比较及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(5): 411-413.
- [16] 易芸. ANA、ds-DNA、抗 ENA 多肽抗体联合检测在 SLE 诊断中的临床意义[J]. 中国医药导报, 2010, 7(7): 133-134.
- [17] 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]. Human Immunol, 2008, 25(12): 840-844.
- [18] Tseng JC, Lu LY, Hu RJ, et al. Elevated serum anti-endothelial cell autoantibodies titer is associated with lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2007, 23(1): 50-55.
- [19] 孙敏霞, 吴纯, 菅小红, 等. 抗核小体抗体、抗 Sm 抗体、抗双链 DNA 抗体在系统性红斑狼疮诊断中的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(8): 1067-1068.
- [20] 张玲, 李慧源, 赵安敏, 等. 自身抗体检测在系统性红斑狼疮诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(2): 116-117, 119.
- [21] 樊春红, 杨铁生, 王琴. 抗心磷脂抗体(ACA)、抗 dsDNA 抗体、尿蛋白、C3、C4 联合检测与系统性红斑狼疮(SLE)的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(6): 783-786.

(收稿日期: 2011-10-09)

(上接第 286 页)

- [11] Spitzer M, Kaushal N, Benjamin F. Meternal CA125 levels in pregnancy and puerperium[J]. J Reprod Med, 1998, 43(4): 387-392.
- [12] Jacobs IJ, Fay TN, Yovich J, et al. Serum level of CA125 during the first trimester of normal outcome, ectopic and anembryonic pregnancies[J]. Hum Reprod, 1990, 5(1): 116-122.
- [13] Azogui G, Yaronovski A, Iobar S. CA125 is elevated in viable

pregnancies destined to be miscarried; a prospective longitudinal study[J]. Fertil Steril, 1996, 65(8): 1059-1061.

- [14] 杨延龙, 谢明水. 联合检测血清 β -HCG、Prog、CA-125 在异位妊娠的诊断和鉴别诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29 (7): 629-631.

(收稿日期: 2011-10-09)

欢迎投稿

欢迎订阅