

• 临床检验研究论著 •

抗核小体抗体对系统性红斑狼疮的临床诊断价值及意义

张素华, 薛小萍[△]

(江苏省扬州市苏北人民医院临床医学检测中心, 江苏扬州 225001)

摘要:目的 探讨抗核小体抗体(ANuA)对系统性红斑狼疮(SLE)的临床诊断价值及其与 SLE 活动性的关系。方法 选取该院 SLE 患者 184 例(SLE 组),其他风湿病组 162 例,对照组 98 例。用 ELISA 法检测血清 ANuA 水平,同时检测抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA(ds-DNA)抗体、抗 Sm 抗体 3 项实验室指标。结果 SLE 组血清 ANuA 阳性率为 73.9%,其他风湿病组为 8.6%,对照组全部为阴性;ANuA 对 SLE 诊断的敏感度和特异度分别为 73.9%、90.67%,其敏感度与抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体比较差异有统计学意义($P<0.05$);其特异度明显高于 ANA($P<0.05$)。ANuA、抗 ds-DNA 和抗 Sm 抗体联合测定的敏感度为 91.3%。在抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、ANA 阴性的 SLE 患者中,ANuA 阳性率分别为 56.7%、75.0%、80.8%。活动期 ANuA 阳性率明显高于非活动期,ANuA 在活动期的阳性率(90.0%)高于抗 ds-DNA(61.3%)。SLE 肾脏受累患者体内的 ANuA、抗 ds-DNA 抗体水平明显高于肾脏非受累者($P<0.05$)。结论 测定 ANuA 对于提高 SLE 的诊断率、判断病情和评价疗效有重要的临床意义。

关键词: 红斑狼疮, 系统性; 抗体, 抗核; 核小体; 酶联免疫吸附测定

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.23.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)23-2838-02

The diagnostic value of anti-nucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus

Zhang Suhua, Xue Xiaoping[△]

(Clinical Medicine Detection Center, Subei People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of anti-nucleosome antibodies (ANuA) in systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** The ELISA was used to measure the ANuA in 184 patients with systemic lupus erythematosus (SLE group), 162 patients with other rheumatic diseases group and 98 control group were recruited to the study. Meanwhile ANA, anti-ds-DNA antibody and anti-Sm antibody were detected and analyzed. **Results** Seropositive for ANuA were 73.9% in SLE group and 8.6% in other rheumatic diseases group, seronegative for ANuA in control group. The sensitivity and specificity of ANuA in SLE were 73.9% and 90.67% respectively. There was statistical difference of sensitivity between ANuA and anti-ds-DNA antibody, anti-Sm antibody. The specificity of ANuA in SLE was higher than ANA ($P<0.05$). The sensitivity of combination of ANuA and anti-ds-DNA antibody and anti-Sm antibody was 91.3%. The incidences of ANuA in SLE with negative anti-ds-DNA antibody, anti-Sm antibody and ANA were 56.7%, 75.0%, 80.8%. In addition seropositive for ANuA in active stage was significantly higher than that in non-active stage. The seropositive for ANuA in active stage (90.0%) was higher than anti-ds-DNA antibody (61.3%). SLE patients with renal involvement in ANuA, anti-DNA antibody levels were significantly higher than those in non renal involvement ($P<0.05$). **Conclusion** There are important clinical significance on ANuA to improve diagnostic rate, judgement and evaluation of SLE.

Key words: lupus erythematosus, systemic; antibodies, antinuclear; nucleosomes; enzyme-linked immunosorbent assay

在实验室诊断中,抗核抗体(ANA)是系统性红斑狼疮(SLE)最敏感的指标,SLE 活动期阳性率可达 95%,但特异度不高^[1]。抗双链 DNA(ds-DNA)抗体对 SLE 有较高的敏感度和特异度,且与肾脏损害的发生关系密切,但也有相当部分的 SLE 患者抗 ds-DNA 抗体阴性^[2];抗 Sm 抗体对 SLE 有很高的特异度,但敏感度较差。近年来文献报道抗核小体抗体(ANuA)亦是 SLE 血清中的自身抗体,但敏感度和特异度数据各家报道差别较大^[3-5]。因此对本院 SLE 患者进行回顾性分析总结,以进一步评价 ANuA 对 SLE 诊断及病情监测意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 5 月至 2011 年 12 月本院 SLE 患者 184 例(SLE 组)。所有患者均符合 1997 年美国风湿病学会(ACR)SLE 的分类诊断标准。其中男 20 例,女 164 例,年龄 15~63 岁,平均(35±13)岁。病程 3 个月至 25 年,平均病程(5.12±4.15)年。其他风湿病组 162 例,女 145 例,男 17 例,年龄 15~67 岁,平均(38±14)岁;病程 2 个月至 18 年,平均病

程(4.98±3.67)年,诊断均符合相应诊断分类标准。对照组 98 例,选取本院健康体检者,女 53 例,男 45 例,年龄 20~68 岁,平均(36±15)岁。所有患者均详细记录临床资料,采取早晨空腹静脉血,离心分离血清,-20℃冻存待测。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 SLE 患者血清 ANA 采用间接免疫荧光法检测,抗 Sm 抗体采用免疫印迹法测定,试剂盒均购自德国欧蒙实验室免疫制品有限公司。结果判断:将膜条显色带与标准谱对照以查对应抗体;抗 ds-DNA 抗体采用德国欧蒙公司提供的检测试剂盒,方法:ELISA;ANuA 检测应用 ELISA 法检测,检测血清 IgG 型 ANuA,因目前尚无 ANuA 的国际参考血清,标准品以相对单位(RU)表示,滴度大于 20 RU/mL 为阳性,应用欧蒙公司试剂盒,严格按照操作说明。

1.2.2 SLE 活动性评分 记录患者的临床表现,同时检测患者血、尿常规、24 h 尿蛋白定量等项目(分为 SLE 患者肾脏非受累组、肾脏受累组)。参照 SLEDAI 积分表^[6]对疾病活动性做总体评估,其中 0~4 分为基本无活动,5~9 分为轻度活动,

[△] 通讯作者, E-mail: 19572231@qq.com。

10~14 分为中度活动,≥15 为重度活动。据 SLEDAI 积分表,把本研究 SLE 患者分成基本无活动期组和活动期组。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS 13.0 进行处理,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组自身抗体阳性率测定结果比较 SLE 组 ANuA、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体与其他组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组自身抗体阳性率测定结果比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	ANuA	抗 ds-DNA 抗体	抗 Sm 抗体	ANA
SLE 组	184	136(73.9)*	94(51.1)*	44(23.9)*	158(85.9)*
其他风湿病组	162	14(8.6)	6(3.7)	2(1.2)	132(81.5)
对照组	98	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(10.2)

*: $P<0.05$,与其他组比较;#: $P<0.05$,与对照组比较。

表 2 ANuA 与其他自身抗体对 SLE 组诊断的敏感度及特异度比较(%)				
自身抗体	阳性(<i>n</i>)	敏感度	特异度	
ANuA	136	73.9	90.67	
抗 ds-DNA 抗体	94	51.1	94.00	
抗 Sm 抗体	44	23.9	95.70	
ANA	158	85.9	52.67	
ANuA+抗 ds-DNA 抗体+抗 Sm 抗体联合检测	168	91.3	92.10	

2.2 ANuA 与其他自身抗体对 SLE 组诊断的敏感度及特异度比较 敏感度方面:ANuA 和 ANA 对 SLE 诊断的敏感度较

高(73.9%和 85.9%), $P>0.05$ 。特异度方面:ANuA 对 SLE 诊断的特异度为 90.67%,与抗 ds-DNA 抗体和抗 Sm 抗体比较差异无统计学意义($P>0.05$),但特异度显著高于抗 ANA 抗体($P<0.05$),其他结果见表 2。

2.3 ANuA 在 SLE3 种标志性抗体阴性患者中的意义 在 SLE 抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体和抗 ANA 抗体为阴性的 3 组中,其 ANuA 阳性率分别为 56.7%(51/90),75.0%(105/140)和 80.8%(21/26)。ANuA 在 SLE 的诊断中有重要的意义,特别是在其他自身抗体含量低时 ANuA 的检测更有价值。

2.4 ANuA、抗 ds-DNA 抗体对 SLE 活动性价值的比较 184 例中有 152 例患者有明确的 SLEDAI 评分,各组 ANuA 阳性率明显高于抗 ds-DNA 抗体阳性率($P<0.05$),见表 3。

表 3 SLE 患者活动期和非活动期中 ANuA 和抗 ds-DNA 抗体的比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	ANuA		抗 ds-DNA 抗体	
		(-)	(+)	(-)	(+)
活动期组	80	8(10.0)	72(90.0)	31(38.7)	49(61.3)
非活动期组	72	26(47.2)	46(63.9)	46(63.9)	26(36.1)
合计	152	34(22.4)	118(77.6)	77(50.7)	75(49.3)

2.5 SLE 肾脏受累组与 SLE 非肾脏受累组血清抗体阳性率比较 根据 24 h 尿蛋白水平将 SLE 患者分为肾脏受累组(≥ 0.5 g/24 h)和肾脏非受累组(<0.5 g/24 h)。肾脏受累组患者血清 ANuA、抗 ds-DNA 抗体阳性率与肾脏非受累组患者比较, $P<0.05$;而抗 Sm 抗体在两组的阳性率比较, $P>0.05$ 。见表 4。

表 4 SLE 患者肾脏非受累组和肾脏受累组自身抗体比较[n(%)]							
组别	<i>n</i>	ANuA		抗 ds-DNA 抗体		抗 Sm 抗体	
		(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
肾脏非受累组	108	56(51.85)	52(48.15)	62(57.41)	46(42.59)	78(72.22)	30(27.78)
肾脏受累组	76	18(16.6)	90(83.33)	24(31.58)	52(68.42)	71(65.74)	37(34.26)

3 讨 论

本研究显示血清中 ANuA 检测对于 SLE 诊断具有较高的敏感度和特异度^[7-10]。国外报道显示,对 SLE 患者进行 ANuA 检测,其敏感度和特异度分别为 56.0%~64.2%和 97.0%~98.8%^[5,8]。本研究中,ANuA 对 SLE 的敏感度为 73.9%,特异度为 90.67%,表明其敏感度高于国外^[5,8]及国内苏茵等^[1]的文献报道,特异度与文献报道相符^[5,8]。敏感度高于以往文献报道的原因考虑与检测方法、核小体的来源、检测人群、标本例数和疾病活动度不同等有关。

据文献报道^[11],ANuA 对抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体检测为阴性的 SLE 患者血清中也有较高的阳性率(可达 86%和 90%)。本研究也支持此结论,说明 ANuA 对 SLE 的早期和不典型病例具有诊断价值。Bruns 等^[8]实验也表明:ANuA 先于抗 ds-DNA 抗体和组蛋白抗体形成,是 SLE 早期的诊断指标。此外本研究也提示,ANuA 在 SLE 的诊断中可以与其他抗体互补,提高 SLE 的诊断率,联合检测对于 SLE 诊断的意义更大,有利于监测。

SLE 的早期诊断、及时治疗十分重要,这就需要找到一种与病情活动性相关的血清学指标。此前认为抗 ds-DNA 抗体是 SLE 的标志性抗体,其滴度与 SLE 活动度及复发相关。而关于 ANuA 与疾病病程及病情活动性的关系,目前文献报道

意见不一,大多数学者认为 ANuA 与 SLE 的疾病活动性密切相关^[1,12]或有一定相关性^[13],少数学者认为无明显的相关性^[5]。本研究结果显示处于活动期的 SLE 患者体内的 ANuA 水平较非活动期的 SLE 患者明显升高 $P<0.05$ 。同样肾脏受累的 SLE 患者其体内的 ANuA 水平也明显高于肾脏非受累的 SLE 患者。由此可见,ANuA 可以对 SLE 患者病情活动性进行监测,是比抗 ds-DNA 抗体更为敏感的指标。

狼疮肾炎是 SLE 最主要的并发症和死亡原因。SLE 患者血清中 ANuA、抗 ds-DNA 抗体等抗体水平与狼疮肾炎的临床表现、活动性指标等密切相关^[14]。抗 ds-DNA 抗体是目前公认的与肾损害密切相关的自身抗体。姚曦等^[15]报道抗 ds-DNA 抗体与狼疮肾炎的发生、发展高度相关。与本研究结果一致。年来有研究显示,肾脏沉积的免疫复合物中含有核小体和 ANuA,这证明了核小体介导了狼疮肾炎的免疫损伤^[16-17]。研究也发现,SLE 患者肾脏受累组血清中的 ANuA 水平明显高于非肾脏受累组,结果表明,血清 ANuA 检测对于狼疮肾炎的诊断和病情监测具有重要意义。

综上所述,ANuA 的检测对提高 SLE 的诊断有一定临床意义与应用价值,对 SLE 疾病诊断及治疗预后观察具有重要的意义。

表 1 淋巴细胞亚群的分类

淋巴细胞亚群 (%)	正常对照组 (n=30)	化疗组 (n=45)	赫塞汀联合化疗组 (n=42)
CD3	65.84±7.96	60.73±8.09*	57.32±8.36*
CD4	31.98±5.62	25.66±8.33*	22.61±5.59*
CD8	29.33±8.55	29.46±6.84	27.21±3.14
CD4/CD8	1.22±0.57	0.95±0.44*	0.85±0.27*
NK 细胞	22.75±7.95	22.0±10.61	21.22±7.85
CD19	7.31±2.16	10.71±5.08*	11.51±6.09*

*：与正常对照组比较， $P<0.05$ 。

3 讨 论

人类表皮生长因子受体(HER2)在乳腺癌组织中普遍表达,炎性乳癌尤其明显。曲妥珠单抗是人源化的重组抗 HER2 抗体。曲妥珠单抗能够选择性的作用于 HER2 的细胞外部,通过阻断 HER2 介导的信号转导通路,降低细胞膜 HER2 蛋白浓度,加速 HER2 受体蛋白降解、参与抗血管生成作用导致细胞生长受抑制和诱导细胞凋亡,以及通过 ADCC 诱导机体杀死肿瘤细胞^[1]。赫塞汀的主要成分是曲妥珠单抗。用于 HER2 过度表达的转移性乳腺癌,以及接受了手术、化疗和放疗后的 HER2 过度表达乳腺癌的辅助治疗^[2]。本实验研究发现,乳腺癌患者经赫塞汀联合化疗后以及乳腺癌单独化疗后 CD3,CD4,CD4/8 比值均较正常人低下($P<0.05$),而赫塞汀联合化疗组与化疗组的淋巴细胞亚群值无统计学意义($P>0.05$)。说明无论乳腺癌患者选择靶向治疗联合化疗还是化疗,均会导致其细胞免疫功能低下。

化疗是全身性用药,在破坏肿瘤细胞的同时也对正常细胞产生了毒副作用。例如心脏、肝肾脏损伤,脱发,血细胞减少,抵抗力低下等等。患者的生活质量下降,很容易失去继续治疗的信心。有研究表明,在乳腺癌的治疗中,曲妥珠单抗联合化疗与单独化疗比较,对 HER2 阳性的乳腺癌患者有较高的病理完全缓解率^[3-6]。对 HER2 阳性转移性乳腺癌的治疗中,化

疗基础上加用曲妥珠单抗不但可以提高客观有效率和中位 PFS,而且可延长患者的总生存期。曲妥珠单抗联合化疗已成为 HER2 阳性晚期乳腺癌的一线治疗标准。本实验研究发现乳腺癌患者经赫塞汀联合化疗有较高的缓解率。说明赫塞汀联合化疗在乳腺癌治疗中疗效显著,增加样本量观察其疗效为今后赫塞汀在乳腺癌方面的指导治疗提供可靠依据。本研究提示:赫塞汀联合化疗可显著提高乳腺癌的抗癌疗效,在治疗的同时还要注意应用免疫增强剂提高患者的免疫功能。

参考文献

[1] 胡西春,贾臻. 乳腺癌分子靶向治疗进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2011,3(2):66-68.

[2] Hicks,唐平,魏兵,等. HER2 的免疫组织化学诊断和 ASCO/CAP 指南中的几个问题[J]. 中华病理学杂志,2009,38(12):862-863.

[3] Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer:an update of the initial randomized study population and date of additional patients treated with the same regimen [J]. Clin Cancer Res,2007,13(1):228-233.

[4] Baselga J, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Efficacy of neoadjuvant trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: date from the NOAH (NEOAdjuvant Herceptin) Phase III trial [J]. EJC,2007,5(1):193.

[5] Gianni L. Ixabepilone and the narrow path to developing new cytotoxic drugs [J]. Clin Oncol,2007,25(23):3389-3391.

[6] Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer; results from the GeparQuattro study [J]. J Clin Oncol,2010,28(12):2024-2031.

(收稿日期:2012-07-26)

(上接第 2839 页)

参考文献

[1] 苏茵,韩蕾,栗占国,等. 抗核小体抗体测定在系统性红斑狼疮诊断中的意义[J]. 中华风湿病学杂志,2003,7(8):474-477.

[2] 武建国. 临床免疫学检验的进展[J]. 临床检验杂志,2002,20(1):58-61.

[3] Lugher K, Mader AW, Richmond RK. Cristal structure of xlcosome core partideat at 2.8 A resolution[J]. Nature,1997,389(2):251-261.

[4] 许方,初礼魏. 抗核小体抗体对系统性红斑狼疮的诊断意义[J]. 大连医科大学学报,2010,32(3):335-338.

[5] Chairns AP, McMILLAN SA, Crockard AD, et al. Anti-nucleosome antibodies in thediagnosis of systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis,2003,62(3):272-273.

[6] Bombardier C, Gladmau DD, Urowitz MB, et al. Derivmion of the SLE-DAl. A disease activity index for lupus patient. The Committee on Prognosis Studies in SLE[J]. Arthritis Rheum,1992,35(6):630-640.

[7] Hannestad K, Stollar BD. Certainrheumatoidfactorreaet-withnucleosomes[J]. Nature,1978,275(2):663-671.

[8] Bruns A, Bläss S, Hausdorf G, et al. Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis rheum,2000,43(10):2307-2315.

[9] 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.

[10] Bigler C, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, et al. Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis[J]. Am J Kidney Dis,2008,51(4):624-629.

[11] 沈海丽,于明礼,朱琴,等. 抗核小体抗体测定在系统性红斑狼疮中的意义[J]. 中华风湿病学杂志,2007,11(1):145-148.

[12] 秦莉,吴丽娟,王兰兰,等. ELISA 法检测血清抗核小体抗体诊断系统性红斑狼疮价值的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2007,7(3):204-210.

[13] 全壮志,张华,王新华. 血清抗核小体抗体检测诊治系统性红斑狼疮的价值[J]. 中国实用医刊,2009,36(15):93-94.

[14] Moura CG, Lima I, Barbosa L, et al. Anti-C1q antibodies; association with nephritis and disease activity in systemic erythematosus [J]. J Clin Lab Anal,2009,23(1):19-23.

[15] 姚曦,李向培,倪进东,等. SLE 患者临床表现、自身抗体的相关性分析及其性别、年特征调查[J]. 安徽医科大学学报,2008,43(1):75-78.

[16] Charles PJ. Defective wsste disposal;does it induce autoantibodies SLE? [J]. Ann Rheum Dis,2003,62(1):1-3.

[17] Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, et al. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1 q autoantibody-negative patients[J]. Arthritis Rheum,1999,42(1):187-188.

(收稿日期:2012-06-19)