

Bergmann 等<sup>[4]</sup>发现至少 1/3 的 T-PLL 患者存在 JAK3 的频发突变激活。目前在 T-PLL 患者发现有 SEPT9-ABL1 嵌合融合基因的表达<sup>[5]</sup>, 异常的 Abelson(ABL1)信号可促进白血病的生成, 但这些基因改变能否成为 T-PLL 的特异性标记及其与疾病的相关性有待于进一步的研究与证实。本患者未做白血病融合基因及基因突变相关检测, 故而该患者关于白血病基因方面的信息未知。

T-PLL 侵袭性强, 生存期短, 目前尚无有效的治疗方案, 传统的化疗方案对 T-PLL 有一定的缓解作用, 但效果较差。尽管阿伦单抗在诱导 T-PLL 缓解上有较好的效果<sup>[6-7]</sup>, 但没有进一步治疗的患者仍存在较大的复发风险。为了延长患者的生存期, 在缓解期可考虑给患者进行骨髓移植, 造血干细胞移植后可提高患者生存率<sup>[8-9]</sup>。随着研究的继续与深入, 对 T-PLL 的认识逐步加深, 相信在不久的将来在治疗研究上也会有新的突破。

## 参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. 周小鸽, 陈辉树(译). 造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类[M]. 4 版(下册). 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 497-499.
- [2] Dearden CE. T-Cell prolymphocytic leukemia[J]. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9(Suppl 3): S239-243.
- [3] 章艳茹, 齐军元, 刘慧敏, 等. 中国 T 幼淋巴细胞白血病临床及实验室特征[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(10): 839-843.

## • 个案与短篇 •

# 抗核抗体荧光阴性与抗可提取核抗原抗体谱阳性分析

刘 薇, 李 嘉, 吴振彪<sup>△</sup>

(西京医院临床免疫科, 陕西西安 710032)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.070

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2015)23-3506-02

抗核抗体(ANA)是一组将自身真核细胞的各种细胞成分作为靶抗原的自身抗体的总称, ANA 靶抗原分布由传统的细胞核抗原扩展到现在的整个细胞, 包括细胞核、细胞骨架、细胞质、细胞分裂周期等, 可与不同来源的细胞核起反应, 无器官特异性和种属特异性<sup>[1]</sup>, 是检测自身免疫性疾病(AID)的重要血清学指标。ANA 阳性提示患有 AID 的可能性, 对 AID 的检测起着最重要的作用。临幊上除了用间接免疫荧光法(IIF)检测 ANA, 为了做到协助诊断与鉴别诊断, 还对抗可提取核抗原(ENA)抗体进行检测, ENA 是可提取核抗原的总称, ENA 抗原可用盐水或磷酸盐缓冲液从细胞核中提取出来。ENA 抗原中主要包括 Sm、RNP、SSA、SSB、Jo-1、Scl-70 等抗原。由于不同特性的抗 ENA 抗体在各种 AID 的阳性率有明显差异, 有些具有很高的特异性, 所以对抗 ENA 抗体谱的检测可以进一步协助诊断和鉴别诊断 AID。目前临幊常用的检测抗 ENA 抗体的方法是免疫印迹法, 其灵敏度高, 特异性强, 操作简单, 被实验室广泛采用。所以可以通过确定靶抗原, 以便准确诊断自身免疫疾病的类型。但通过实际操作, 检验人员会遇到令人困惑的结果, 就是 ANA 荧光结果为阴性, 而抗 ENA 抗体谱却有阳性结果, 一个是筛查实验, 一个是确证实验, 两者结果矛盾。

- [4] Bergmann AK, Schneppenheim S, Seifert M, et al. Recurrent mutation of JAK3 in T-cell prolymphocytic leukemia[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2014, 53(4): 309-316.
- [5] Kawai H, Matsushita H, Suzuki R, et al. Functional analysis of the SEPT9-ABL1 chimeric fusion gene derived from T-prolymphocytic leukemia[J]. Leuk Res, 2014, 38(12): 1451-1459.
- [6] Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H[J]. Blood, 2001, 98(6): 1721-1726.
- [7] Dearden CE, Khot A, Else M, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route[J]. Blood, 2011, 118(22): 5799-5802.
- [8] Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, De Wree L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Royal Marsden Consortium[J]. Leukemia, 2012, 26(5): 972-976.
- [9] Krishnan B, Else M, Tjonnfjord GE, et al. Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study[J]. Br J Haematol, 2010, 149(6): 907-910.

(收稿日期:2015-06-19)

需要进一步分析这种结果对临幊的提示作用。

## 1 ANA 荧光阴性而抗 ENA 抗体谱阳性病例分析

武永康等<sup>[2]</sup>研究表明, ANA 阴性的患者, 抗 SSA 抗体在系统性红斑狼疮(SLE)和类风湿性关节炎(RA)等多种疾病中的阳性检出比较高, 但是各种疾病间比较无明显差异, 提示 ANA 为阴性时, SSA 阳性并无特异性。但该研究同时表明, ANA 阴性时, 在抗 Sm 抗体阳性患者中, SLE 阳性预测结果与 RA 阳性预测结果相比较, 有明显差异, 因此提示当 ANA 阴性时, 抗 Sm 抗体阳性仍是诊断 SLE 的特异性指标。另有实验室对 652 例 ANA 荧光阴性, 抗 ENA 抗体谱阳性患者进行分析, 发现除抗 SSA 抗体阳性外, 还有抗 SSB 抗体、抗 Ro-52 抗体及抗 ds-DNA 抗体阳性, 其中抗 SSA 抗体与抗 Ro-52 抗体的阳性率最高<sup>[3]</sup>。不过, 该研究中两例抗 SSA 抗体和抗 ds-DNA 抗体同时阳性患者为确诊 SLE 患者。但是, 研究仍然提示抗 ds-DNA 抗体的特异度很高。还有研究发现, ANA 荧光阴性, 特异性抗体除 SSA、Sm、SSB、Ro-52、ds-DNA 阳性外, 还有 Jo-1、核糖体 P 蛋白阳性, 该研究报道了 4 例<sup>[4]</sup>。但该研究并未对荧光阴性而 Jo-1、核糖体 P 蛋白两种靶抗原阳性所提示的疾病种类进行叙述。因此, ANA 阴性而抗 ENA 抗体谱阳性结果

不可忽视,同时还是应当了解造成这种结果的原因,以指导检验与临床。

## 2 ANA 荧光阴性而抗 ENA 抗体谱阳性的原因

**2.1** 从发病及药物治疗进行分析<sup>[5]</sup> 患者大多处于疾病早期;用过皮质类固醇或细胞毒性药物;患者有大量蛋白从尿中排出;ANA 隐匿于循环复合物中并沉积在组织内,不易检出。

**2.2** 从实验技术进行分析 检测方法不同,荧光片的基质不统一,有的用啮齿动物上皮细胞,有的采用人类组织培养细胞,当啮齿动物上皮细胞被用作 IIF 的底物时,大约 5% 的 SLE 患者血清 ANA 为阴性;而用人类组织培养细胞作底物,70% 以啮齿动物组织为底物时,ANA 为阴性的血清可呈强阳性。以人类组织培养细胞作底物,患者处于活动期且未经治疗时,SLE 患者血清 ANA 阴性的概率大约为 2%<sup>[5]</sup>。此外,血清中其他抗体效价较高,使不一致性抗体在 IIF 分析中被遮蔽,所以荧光阴性,而在抗 ENA 抗体谱中显现<sup>[6]</sup>。另外,HEp-2 细胞不是某些抗体如 Jo-1 抗体的最佳检测基质,因此 ANA 荧光阴性不能排除有特异性抗体存在<sup>[7]</sup>。

**2.3** 从 ANA 的本质进行分析 由于 ANA 的类型分有免疫球蛋白(Ig)G、M、E、D 及 A。而主要类型是 IgG,因此,目前所用试剂的二抗都是针对 IgG 的,也就是抗 IgG 抗体,忽略了其他类型的 ANA,从而导致 ANA 荧光阴性漏诊的结果。另有研究报道了 1 例 IgE 升高,而 ANA 荧光阴性的 SLE 患者<sup>[8]</sup>。

**2.4** 从激素水平进行分析 雌激素水平的下降也可能导致 ANA 阴性。

**2.5** 从检测试剂及试验操作进行分析 引起 ANA 荧光假阴性的另一部分重要原因是试剂的包被,以及人为的操作。如基质的固定不当,可溶性抗原可被洗去而出现荧光分析出现假阴性。此外,技术人员在冲洗过程中,由于实验操作技巧方面的问题导致荧光阴性等。

## 3 ANA 荧光阴性而抗 ENA 抗体谱阳性的意义

以上分析表明,虽然 ANA 荧光阴性,但阳性特异性抗原的检出仍具有极强的提示意义。例如抗 Sm 抗体的出现仍可以提示 SLE 的存在。所以,作为实验室的检验人员,当遇到此类检测结果时,首先应排除是否出现实验差错,对患者的标本

• 个案与短篇 •

进行二次复查;其次,当复核结果一致时,可与临床进行沟通,再发出报告。对于临床医生而言,在排除实验室差错后,首先应当与患者的临床症状相结合进行判断,也可以再结合其他实验室检测结果,然后进行综合判断,避免对疾病的漏诊。另一方面,提示虽然 ANA 的荧光检测可以进行筛查,但是为了避免漏诊 ANA 荧光阴性而确有靶抗原阳性的患者,仍建议临床医师将两者联合检测,以提高疾病诊断的准确率。

## 4 小 结

ANA 荧光检测是对 AID 的筛查实验,由以上讨论可知,由于假阴性的出现需采取必要的抗 ENA 抗体谱检测,以提高检测的灵敏度和特异度。所以,抗 ENA 抗体谱检测可以辅助 ANA 荧光检测。为了减少漏诊,荧光检测与免疫印迹法的联合检测更能够提高疾病的检出率,而免疫印迹法所检测出的结果更应该具有诊断价值。

## 参考文献

- [1] Damoiseaux JGMC, Tervaert JWC. From ANA to ENA: how to proceed[J]. Autoimmune Rev, 2006, 5(1): 10-17.
- [2] 武永康,王兰兰,张瑞薇,等.两种抗体阳性对抗核抗体阴性的确诊试验价值探讨[J].中华检验医学杂志,2003,26(4):44.
- [3] 孙家祥,李艳.652 例抗核抗体阴性病例的抗核抗体谱的检测分析[J].海南医学,2011,22(7):113-114.
- [4] 郭大文,张英辉,单娜,等.抗核抗体核型与条带免疫抗体谱相关性分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(6):560-562.
- [5] 叶冬青.红斑狼疮[M].北京:人民卫生出版社,2006:263.
- [6] 吕婉娴,戴伟良,翁光样.联合检测抗核抗体与抗可提取的核抗原抗体对自身免疫性疾病的诊断价值[J].实用医技杂志,2010,17(7):621-622.
- [7] 郭大文,王晔,张英辉,等.ANA 阴性 Jo-1 抗体阳性皮肌炎 1 例并文献复习[J].临床军医杂志,2011,39(2):402-403.
- [8] 谢志强,郑丹侠,梁力均,等.抗核抗体阴性、IgE 升高的系统性红斑狼疮 1 例[J].临床皮肤科杂志[J].2001,30(4):260-261.

(收稿日期:2015-08-01)

# 尼曼-匹克病 1 例并文献复习

徐益恒,瞿晓媛,邹文琳,李劲榆<sup>△</sup>

(昆明医科大学第二附属医院检验科,云南昆明 650101)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.071

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2015)23-3507-02

尼曼-匹克病(NPD)是鞘磷脂及胆固醇沉积于身体各器官的遗传性代谢病,以年幼儿童多发,具有肝、脾肿大,眼底黄斑部樱桃红色斑及骨髓涂片中大量泡沫样细胞等主要特征<sup>[1]</sup>。本病于 1914 年首先由 Niemann 报告,1922 年 Pick 详细描述了病理检查所见,故而得名,此后国内外陆续有个例报道。国内临床分为 A、B、C、D、E 共 5 型,国外按病因分为 I 型及 II 型两大组,目前已肯定该病由于鞘磷脂酶或转运外源性胆固醇缺乏,造成病变细胞内鞘磷脂、胆固醇沉积,从而导致器官代谢异

常<sup>[2]</sup>。骨髓中找到尼曼-匹克细胞对确诊该病有重要价值,现报道 1 例病例如下。

## 1 病例资料

**1.1 临床特征** 患者,女,16 岁,于 2014 年 7 月 4 日因“发热 2 d,鼻衄 9 h”入院,患者于 2 d 前无明显诱因持续发热,最高体温 38.0 ℃,伴乏力,未予以特殊处理,9 h 前突然出现双侧鼻衄,约 600 mL,于当地医院行鼻腔纱条填塞止血,出血量减少,急诊入本院耳鼻喉科,为求进一步诊治收入血液内科。既往