

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证试验价值探讨[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] 吕婉娟, 戴伟良, 翁光祥. 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, 邵文琳, 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

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: 63426497@qq. com。

史:2014 年 2 月行阑尾周围脓肿引流术,持续感染,伤口难愈。本次住院经血液内科、肝胆胰科、康复科诊治,腹部 CT 发现盲肠痿,经抗感染治疗,伤口愈合,但血象始终未能完全恢复。7 月 8 日骨髓细胞学检查见大量泡沫样细胞,含性质不明的包涵体。7 月 27 日出现四肢末梢神经病变,四肢肌张力下降。后经多次低频脉冲电治疗等康复锻炼后病情好转出院。后于 2014 年 10 月 17 日,2015 年 8 月 12 日再次入院进行运动功能康复性治疗。

**1.2 实验室检查** (1)血细胞分析:白细胞(WBC)计数  $1.43 \times 10^9/L$ ,红细胞(RBC)计数  $2.15 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白(Hb)53 g/L,血小板(PLT)计数  $36 \times 10^9/L$ ,网织红细胞百分比(Ret%)2.60%,网织红细胞绝对值(Ret#)  $5.6 \times 10^9/L$ 。(2)凝血功能:凝血酶原时间(PT)23.2 s,活化部分凝血酶原时间(APTT)50.6 s,D-二聚体(DD)4.0  $\mu g/mL$ ,纤维蛋白降解产物(FDPs)8.3  $\mu g/mL$ ,硫酸鱼精蛋白副凝固试验(3P)阴性。(3)血液生化:清蛋白(ALB)25.2 g/L,乳酸脱氢酶(LDH)484 U/L,钾离子( $K^+$ )3.01 mmol/L,铁蛋白(Ferr)745.01 ng/mL。(4)脑脊液(CSF)检查:CSF 常规,生化,培养无明显异常。

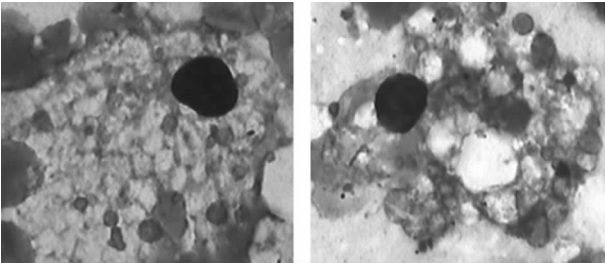
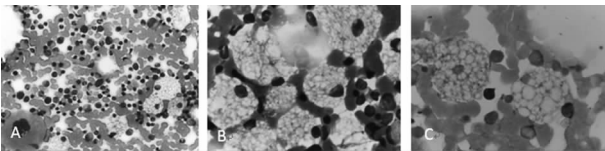


图 1 骨髓细胞涂片(瑞氏染色,×1 000)



A:瑞氏染色,×400;B:瑞氏染色,×1 000;C:糖原染色,×1 000。

图 2 骨髓细胞涂片

**1.3 特殊检查** (1)腹部 CT:右下腹见条状高密度影,右下腹壁见条状软组织影,肝脾无肿大。窦道及痿管造影符合盲肠痿征象。(2)B 超检查:脾大。(3)肌电图:2014 年 8 月发现四肢多根神经严重损伤。(4)骨髓细胞形态学检查:2014 年 7 月 8 日检出大量含包涵体的泡沫样细胞,胞浆中见多亮紫红色包涵体,提示尼曼-匹克病可能,包涵体性质不明,见图 1;2015 年 8 月 19 日检出大量典型泡沫样尼曼-匹克细胞,糖原染色空泡中

• 个案与短篇 •

心呈阴性,提示 NPD,见图 2。

2 讨 论

**2.1 发病机制** 由于 NPD 属于先天性鞘磷脂代谢异常疾病,根据临床表现及鞘磷脂酶活性可分为 5 型,其中 A、B 型的发生主要是由于 SMPD1 基因突变所致,但 Rhein 等<sup>[3]</sup>证明并不是每个序列突变都可致病,而与机体对突变位点的敏感性息息相关,C、D 型是由于 NPC1 或 NPC2 基因突变引起,E 型为成人非神经型,较少见。

**2.2 诊断策略** 本例患者为慢性起病、进行性加重,因出血就诊,伴有三系减低,逐渐出现神经系统症状,脾肿大,两次骨髓细胞学均可见泡沫样细胞,临床诊断为慢性神经型 NPD,遗憾的是未检测相关基因及鞘磷脂酶活性。纵观两次骨髓细胞形态学,第 1 次尼曼-匹克细胞胞质内包涵体较多,推测是鞘磷脂或胆固醇沉积量多,第 2 次尼曼-匹克细胞量多,但不见包涵体,形态更典型。患者血象难于恢复,可能是因大量病变细胞抑制了造血细胞生长。由于该病发病率低,容易漏诊或误诊,骨髓细胞形态学检查发现大量泡沫样细胞可以提高诊断的准确性,但需结合患者临床资料综合判断,早期诊治,改善预后。临床工作中需与其他神经系统疾病鉴别,尤其是四肢对称性、迟缓性瘫痪的吉兰-巴雷综合征(GBS)。

**2.3 治疗研究** 该病缺乏特异性治疗,多数患者数月至数年内死亡。有脾亢者可切脾,但不能缓解该病进展。有用异基因骨髓移植治疗 B 型的报道。研究者们正在寻求新的治疗途径,Tanaka 等<sup>[4]</sup>研究表明皮下注射有效剂量的 2-羟丙基-β-环糊精治疗 C 型 NPD 小鼠后可以改善肝功能、提高其生存时间,这为临床试验提供可能。

参考文献

[1] 邓家栋,杨崇礼,杨天楹,等.临床血液病学[M].上海:上海科学技术出版社,2001:1157-1159.  
[2] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3 版.北京:科学出版社,2007:256-258.  
[3] Rhein C,Mühle C,Kornhuber J,et al. Alleged detrimental mutations in the SMPD1 gene in patients with Niemann-Pick disease [J]. Int J Mol Sci,2015,16(6):13649-13652.  
[4] Tanaka Y,Yamada Y,Ishitsuka Y,et al. Efficacy of 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in Niemann-Pick disease type C model mice and its pharmacokinetic analysis in a patient with the disease[J]. Biol Pharm Bull,2015,38(6):844-851.

(收稿日期:2015-05-08)

细胞溶解性阴道病白带常规与临床诊断

王远朝

(上海中大肿瘤医院,上海 200434)