

## • 论 著 •

# 类风湿性关节炎合并核抗体阳性的临床意义

李亚波,周芳,邹映东,豆银芯,林云<sup>△</sup>  
(云南省中医医院检验科,昆明 650021)

**摘要:**目的 了解类风湿性关节炎(RA)合并核抗体(抗-ANA)阳性的荧光模式和靶抗原分布情况,以及抗-ANA在RA中的影响。**方法** 收集2014—2015年该院风湿科860例RA患者的类风湿因子(RF)、环瓜氨酸抗体(抗-CCP)及抗-ANA等资料,以抗-ANA情况分为抗-ANA阳性组与抗-ANA阴性组,分析2组RA患者RF、抗-CCP血清水平的差异;统计RA合并抗-ANA阳性的荧光模式和靶抗原、抗体分布情况。**结果** 860例RA合并抗-ANA阳性率37.6%,RA合并抗-ANA阳性的荧光模式以核颗粒型,抗-SSA阳性为主(21.7%);抗-ANA阳性组与抗-ANA阴性组RF和抗-CCP血清水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** RA合并抗-ANA阳性可表现出不同的荧光模式和靶抗原,以核颗粒型,抗-SSA阳性为主。抗-ANA阳性组与抗-ANA阴性组RA患者在关节炎性反应严重程度以及骨质破坏程度方面存在差异,抗-ANA阳性对RA疾病的进展具有一定的促进作用。

**关键词:**类风湿性关节炎; 抗核抗体; 类风湿因子; 环瓜氨酸抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.02.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)02-0184-03

## The clinical significance of rheumatoid arthritis merger antinuclear antibody positive

LI Yabo, ZHOU Fang, ZOU Yingdong, DOU Yinxin, LIN Yun<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650021, China)

**Abstract: Objective** To understand the fluorescence pattern of antinuclear antibody(ANA) and the distribution of target antigen and ANA's impact on rheumatoid arthritis(RA). **Methods** The data of rheumatoid factor(RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies(anti-CCP antibodies) and ANA of 860 RA patients during 2014—2015 were collected and divided into 2 groups according to the ANA levels. The differences of RF and anti-CCP antibodies level between 2 groups were analyzed. Analyzed the fluorescence pattern of RA merger ANA and the distribution of target antigen by statistical. **Results** Of the 860 RA patients, the positive rate of ANA was 37.6%, the major fluorescence pattern of RA merger ANA was speckled pattern, anti SSA positive rate was 21.7%. The RF and anti-CCP antibodies level had statistical difference between ANA positive group and ANA negative group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** RA merger ANA positive can show different fluorescence patterns and target antigen, the speckled pattern and anti-SSA positive are the main pattern. The severity of arthritis symptoms and the degree of bone destruction between ANA positive group and ANA negative group were difference. Anti-ANA positive has a certain promoting effect on the progression of RA disease.

**Key words:** rheumatoid arthritis; antinuclear antibody; rheumatoid factor; cyclic citrullinated peptide antibody

类风湿性关节炎(RA)是常见的以关节组织慢性炎性病变为主要表现的自身免疫性疾病。RA患者在血清学方面主要表现为类风湿因子(RF)、环瓜氨酸抗体(抗-CCP)、角蛋白抗体(抗-AKA)等自身抗体阳性,20%~40%的RA患者中合并出现抗-ANA。本文收集2014—2015年本院风湿科确诊为RA患者860例,统计分析其RF、抗-CCP及抗-ANA等自身抗体相关资料,以探讨RA患者合并抗-ANA的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2014—2015年本院风湿科确诊为RA患者860例,年龄22~78岁,平均54岁。临床诊断符合2010年美国风湿病学会RA分类标准<sup>[1]</sup>。

**1.2 方法** 抗-ANA检测使用间接免疫荧光法(IIF),初筛试剂购自德国欧蒙试验诊断公司,每个反应区包括2种抗原基质:HEp-2细胞和猴肝组织冰冻切片,严格按照试剂操作说明书操作,标本进行1:100、1:320、1:1 000稀释,在荧光显微镜下观察到特异性荧光模式,滴度≥1:100判断为阳性。

**作者简介:**李亚波,女,主治医师,主要从事临床检验方面的研究。

靶抗原测定使用德国欧蒙试验诊断公司试剂,方法为欧蒙印迹法,结果判读严格按照试剂说明书标准。RF分为IgG、IgM、IgA,检测方法采用酶联免疫吸附法,使用AESKU DIAGNOSTICS试剂,参考值范围:0~15 U/mL。抗-CCP检测方法采用酶联免疫吸附法,使用EURO-DIAGNOSTICA试剂,参考值范围:0~25 U/mL。

**1.3 统计学处理** 使用PEMS3.2统计软件,非正态分布资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ ,进行资料描述。非参数法两样本比较的秩和检验,每一组的统计结果 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 RA合并抗-ANA阳性荧光模式及靶抗原分布情况** 见表1。

**2.2 RA合并抗-ANA阳性滴度分布情况** RA合并抗-ANA阳性患者中,抗体滴度分布情况为:1:100有78例,占24.1%;1:320有100例,占31.0%;1:1 000有70例,占

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:liyabo722@163.com。

21.7%; $\geq 1:1000$  有 75 例,占 23.2%。

### 2.3 RA 患者抗-ANA 阳性组和阴性组 RF、抗-CCP 血清水平比较 见表 2。

本研究 860 例 RA 患者中,抗-ANA 阳性率 37.6%,与文献[2]报道相符。RA 合并抗-ANA 阳性的荧光模式以核颗粒型,抗-SSA 阳性为主,占 21.7%;其次为极微弱反应,抗-SSA

阳性,占 8.4%;核颗粒型,抗-SSB 阳性和着丝点型,抗-CENP-B 阳性两者所占比例相同,均为 5.9%。核颗粒型,抗-RNP 阳性占 5.3%。其余荧光模式较为分散,所占比例较少。抗-ANA 阳性组与抗-ANA 阴性组 RF-IgG、RF-IgA、RF-IgM、抗-CCP 血清水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 323 例 RA 合并抗-ANA 阳性荧光模式及靶抗原分布情况[n(%)]

靶抗原抗体	极微弱反应	核颗粒	核均质	着丝点	浆颗粒	核仁	混合型
抗-SSA	26(8.4)	70(21.7)	5(1.5)	2(0.6)	5(1.5)	3(0.9)	3(0.9)
抗-SSB	4(1.2)	19(5.9)	0(0)	1(0.3)	0(0)	1(0.3)	1(0.3)
抗-Scl-70	8(2.4)	5(1.5)	3(0.9)	0(0)	0(0)	2(0.6)	0(0)
抗-PM-Scl	10(3.1)	5(1.5)	2(0.6)	0(0)	1(0.3)	1(0.3)	0(0)
抗-CENP-B	2(0.6)	1(0.3)	0(0)	19(5.9)	0(0)	0(0)	2(0.6)
抗-ds-DNA	5(1.5)	5(1.5)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)
抗-RNP	7(2.2)	17(5.3)	2(0.6)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
抗-Sm	3(0.9)	6(1.9)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
抗-Jo	8(2.4)	4(1.2)	0(0)	0(0)	1(0.3)	2(0.6)	0(0)
抗-PCNA	6(1.9)	3(0.9)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)
组蛋白抗体	4(1.2)	3(0.9)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
核糖体 P 蛋白	2(0.6)	8(2.4)	1(0.3)	0(0)	0(0)	2(0.6)	1(0.3)
抗-AMA-M2	8(2.4)	7(2.2)	2(0.6)	4(1.2)	4(1.2)	1(0.3)	1(0.3)
核小体抗体	2(0.6)	5(1.5)	3(0.9)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

注:极微弱反应为荧光显微镜下荧光较弱、荧光模式模糊、滴度水平 1:100。混合型主要为核颗粒型+浆颗粒型、核颗粒型+核均质型、着丝点型+胞浆颗粒型。

表 2 860 例 RA 患者抗-ANA 阳性组和阴性组 RF、抗-CCP 血清水平比较

分组	RF-IgG	RF-IgA	RF-IgM	抗-CCP
抗-ANA 阳性	61.4(5.4,164.3)	13.5(1.7,61.8)	132.2(6.7,424.3)	400.7(15.3,1 132.6)
抗-ANA 阴性	110.0(34.1,328.2)	37.2(10.2,123.9)	247.7(95.3,534.7)	500.9(211.4,846.3)

注:非正态分布资料采用  $M(P_{25}, P_{75})$  进行资料描述。

### 3 讨 论

核抗体是指针对细胞核酸和核蛋白抗体的总称,其靶抗原包括细胞核、细胞质、细胞骨架、细胞周期蛋白等全部细胞成分。抗-ANA 是自身免疫性疾病的重要辅助诊断指标,抗-ANA 阳性常提示可能存在自身免疫性疾病。

本研究 860 例 RA 患者中抗-ANA 阳性率是 37.6%,抗体滴度 $\geq 1:320$  有 245 例,占 28.5%。滴度超过 1:320 提示自身免疫性疾病,滴度越高与自身免疫性疾病的相关性越大,由此提示,RA 合并其他自身免疫性疾病的概率较高。本研究中 RA 合并抗-ANA 阳性的荧光模式以核颗粒型,抗-SSA 阳性为主,占 21.7%,与文献[3]报道相符。其他荧光模式较为分散,但仍占据一定比例,这也吻合自身免疫性疾病的一大特点,即同一种自身免疫性疾病的不同个体,由于致病机制的差异,可表现出不同的荧光模式和靶抗原<sup>[4]</sup>。

在 RA 中,RF 增高提示 B 细胞免疫功能障碍,体液免疫失调,IgG 型 RF 与患者的滑膜炎、血管炎和关节的症状密切相关,RA 患者高滴度 IgM 型 RF 并伴有严重关节功能障碍时,一般预后不良,IgA 型 RF 阳性与 RA 关节炎症状的严重程度

以及骨质破坏有显著相关性。

抗-CCP 阳性与 RA 的进展存在一定的关系,高滴度阳性者 RA 的进展显著快于阴性者。最近研究发现,抗-CCP 与 RA 的骨侵蚀可能有一定的关系,抗-CCP 阳性患者骨质破坏较阴性者严重<sup>[5-6]</sup>。

相关文献报道,抗-ANA 阳性使发生 RF 的可能性增加 19%~30%,相反,如果抗-ANA 阴性则可能性降低 7%<sup>[7-9]</sup>;本研究中,抗-ANA 阳性组与抗-ANA 阴性组 RF 和抗-CCP 血清水平比较差异有统计学意义,提示 2 组患者在关节炎症状的严重程度以及骨质破坏程度方面存在差异。抗-ANA 阳性组的 RF 和抗-CCP 血清水平明显高于抗-ANA 阴性组,而 RF 和抗-CCP 血清水平与其关节症状和骨质破坏程度相关,由此推测抗-ANA 促进了 RA 的进展。

自身免疫性疾病的发病机制中,“表位扩展”理论认为,诱发自身免疫应答的抗原含有多个不同的表位(抗原决定簇),在初次应答时大多是针对抗原性较强的显性表位,但随着自身免疫应答过程的发展,体内潜在的自身反应性 T/B 淋巴细胞可对其他表位产生应答,并扩展到多个克隆细胞的活化,表位扩

展可以发生在同一分子的内部,也可发生在不同分子之间。随着疾病的进展,免疫系统不断扩大所识别自身抗原表位的范围,使更多自身抗原遭受攻击,导致疾病迁延不愈并不断加重。

资料中发现,部分RA患者初诊时抗-ANA为阴性,靶抗原抗体也为阴性,以后随着病情的进展出现抗-ANA和靶抗原抗体阳性。RA合并抗-ANA阳性患者中病情控制较好者,RF血清水平处于下降趋势,其抗-ANA滴度水平下降,相应的靶抗原抗体也有变弱趋势。相反,病情控制不佳的RA患者,RF血清水平升高,其抗-ANA滴度稳定甚至出现上升趋势,靶抗原抗体出现增强、增多趋势,该情况似乎与“表位扩展”机制相吻合。由此可见,抗-ANA阳性和靶抗原抗体的出现与RF病情进展具有一定联系。

综上所述,RA合并抗-ANA阳性可表现出不同的荧光模式和靶抗原,以核颗粒型,抗-SSA阳性为主。抗-ANA阳性组的RF和抗-CCP血清水平明显高于抗-ANA阴性组,2组RA患者在关节炎症严重程度以及骨质破坏程度方面存在差异,抗-ANA对RA疾病的进展具有一定的促进作用。

## 参考文献

- [1] Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al. The 2010 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2582-2591.
- [2] 马凯,郎筠渊. 自身免疫性疾病实验诊断学[M]. 北京:人民军医出版社,2014:30-31.

(上接第183页)

- Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1101.
- [5] 刘孝琴,李雅楠,郭长秀. 黄葵胶囊联合肾康注射液对早期糖尿病肾病Hcy的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(2):167-168.
- [6] Friedman AN, Hunsicker LG, Selhub J, et al. Total plasma homocysteine and arteriosclerotic outcomes in type 2 diabetes with nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(11):3397-3402.
- [7] 中华医学会老年医学分会,中国医师协会高血压专业委员会. 老年人高血压特点与临床诊治流程专家建议[J]. 中华老年医学杂志,2014,33(7):689-701.
- [8] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project[J]. JAMA, 1997, 277(22): 1775-1781.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2011,3(5):42-43.
- [10] Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MI, et al. And atherosclerosis[J]. Arch Med Res, 2009, 40(7):640.
- [11] 王宏利,樊东升,沈扬,等. 颈动脉硬化症与高同型半胱氨酸血症关系的研究[J]. 中华内科杂志,2005,44(4):258-261.
- [12] 薛莉,陈树兰,贾绍斌,等. 同型半胱氨酸与冠心病的相关

- [3] 周仁芳,胡朝军,张蜀澜,等. 临床标本抗核抗体102651例检测结果回顾性分析[J]. 中华检验医学杂志,2009,32(12):1339-1343.
- [4] 陈灏珠. 实用内科学[M], 11版. 北京:人民卫生出版社,2001:2279-2285.
- [5] 许福亮,张霞,王云海. 抗环瓜氨酸肽抗体、葡萄糖6-磷酸异构酶及类风湿因子的检测及对类风湿性关节炎的诊断价值[J]. 免疫学杂志,2012,28(8):710-712.
- [6] 周厚清,马路,董敏,等. 抗环瓜氨酸多肽抗体和抗突变型瓜氨酸化波形蛋白抗体在类风湿性关节炎中的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志,2010,20(3):574-575.
- [7] Kallenberg CG, Wonda AA, Hoet MH, et al. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six-year follow-up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoflofotting [J]. Ann Rheum Dis, 1988, 47(8):634-641.
- [8] Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases[J]. Arch Intern Med, 1998, 158(6):595-600.
- [9] 郭林凯,罗十之,廖黔华,等. 自身抗体与肾虚型类风湿性关节炎的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(5):619-622.

(收稿日期:2016-09-20 修回日期:2016-11-09)

性及其机制探讨[J]. 中华心血管病杂志,2002,30(9):520-524.

- [13] 中华人民共和国卫生部,中华人民共和国科学技术部,中华人民共和国国家统计局. 中国居民营养与健康现状[J]. 中国心血管病研究杂志,2014,2(12):919-922.
- [14] 李芳琼,王伟,孟冠敏,等. 血清同型半胱氨酸水平与高脂血症的相关性研究[J]. 心脑血管病防治,2012,12(6):478-479.
- [15] Li H, Lewis A, Brodsky S, et al. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: a mechanism for development of atherosclerosis? [J]. Circulation, 2002, 105(9):1037-1043.
- [16] Must A, Jacques PF, Rogers G, et al. Serum total homocysteine concentrations in children and adolescents: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III)[J]. J Nutr, 2003, 133(8):2643-2649.
- [17] 张军,齐晓勇,李英肖,等. 叶酸、维生素B12对老年高血压伴高同型半胱氨酸血症患者血清同型半胱氨酸、一氧化氮、血压水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2008,28(1):39-41.

(收稿日期:2016-09-18 修回日期:2016-11-07)