

• 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[△]
(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[△]
(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症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^[1]。

1.2 方法 抗-ANA 检测使用间接免疫荧光法(IIF),初筛试验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 $\geq 1:100$ 判断为阳性。

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

21.7%;≥1:1 000 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≥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^[4]。

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^[5-6]。

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%^[7-9];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 患者在关节炎症状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 Hey 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 102 651 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. DeVeIop- ment 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 immunobfotting [J]. *Ann Rheum Dis*, 1988,47(8):634-641.

[8] Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenom- enon;a meta-analysis of the frequency,rates,and predic- tors 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 ath- erosclerosis? [J]. *Circulation*,2002,105(9):1037-1043.

[16] Must A,Jacques PF,Rogers G,et al. Serum total homo- cysteine concentrations in children and adolescents; re- sults from the third National Health and Nutrition Exam- ination 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)