

论著·临床研究

化学发光法与免疫印迹法检测抗 SSA 和 SSB 抗体的临床对比研究*

吕志文¹, 申爱华², 陈小三³, 柳乐³, 李庆春³, 李纪阳^{3△}

(1. 湖北省洪湖市中医院检验科, 湖北洪湖 433200; 2. 济宁医学院附属医院检验科, 山东济宁 272000; 3. 江苏省免疫诊断工程技术研究中心, 江苏苏州 215123)

摘要:目的 比较化学发光法(CLIA)与免疫印迹法(LIA)针对抗 SSA 和 SSB 抗体的临床检测性能。方法 应用 CLIA 和 LIA 对 255 例系统性红斑狼疮(SLE)、34 例干燥综合征(SjS)、40 例类风湿关节炎(RA)、25 例系统性硬化症(SSc)及 60 例体检对照(HI)样本开展抗 SSA 和 SSB 抗体平行检测。比较两种方法抗 SSA 和 SSB 抗体的检测性能和符合率。并对两种方法检测结果的差异样本,采用第三种检测方法(ELISA)进行对比复测。结果 两种方法检测抗 SSA 抗体时,总符合率为 96.3%(Kappa=0.92, $P<0.01$)。而在抗 SSB 抗体则为 95.8%(Kappa=0.85, $P<0.01$)。两种方法的差异样本(包括抗 SSA 和 SSB 抗体)合计 33 例,其中 21 例样本 ELISA 复测结果与 CLIA 检测结果相符合。结论 CLIA 与 LIA 在检测抗 SSA 和 SSB 抗体时具有良好的符合率和一致性。由于具备全自动、定量检测和随机上样等显著特点,因此 CLIA 更适合临床抗 SSA 和 SSB 抗体检测。

关键词:化学发光法; 抗 SSA 抗体; 抗 SSB 抗体; 系统性红斑狼疮; 干燥综合征; 免疫印迹法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.015

中图分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2018)15-1845-05

文献标识码:A

The comparison between chemiluminescent immunoassay and line immunoassay
for the detection to anti-SSA and SSB autoantibodies*

LYU Zhiwen¹, SHEN Aihua², CHEN Xiaosan³, LIU Le³, LI Qingchun³, LI Jiyang^{3△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Honghu Hospital of TCM, Honghu, Hubei 433200, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, Shandong 272000, China; 3. Jiangsu Immuno-diagnostic Engineering and Technology Research Center, Suzhou, Jiangsu 215123, China)

Abstract: Objective To compare the clinical performance of chemiluminescent immunoassay (CLIA) and line immunoassay (LIA) for testing to anti-SSA and SSB autoantibodies. **Methods** Sera from patients who suffered from systemic lupus erythematosus (SLE, $n=255$), sjögren's syndrome (SjS, $n=34$), rheumatoid arthritis (RA, $n=40$), systemic sclerosis (SSc, $n=25$) and healthy individual (HI, $n=60$) were collected and tested with CLIA and LIA in parallel for autoantibodies to SSA and SSB. The clinical performance and qualitative agreement between CLIA and LIA were compared. All discrepant samples were retested by ELISA as comparator method. **Results** CLIA and LIA showed excellent qualitative agreements on the detection of anti-SSA and anti-SSB. The overall agreements were 96.3% for anti-SSA and 95.8% for anti-SSB with a Kappa value of 0.92 and 0.85 ($P<0.01$), respectively. There were 33 discrepant samples between CLIA and LIA. 21/33 of retested samples (by ELISA) agreed with CLIA results. **Conclusion** Excellent qualitative agreement between CLIA and LIA on the detection to anti-SSA and anti-SSB was found. With the additional benefit of automation, quantitative determination and random-access, CLIA is a preferable alternative platform for the detection of anti-SSA and SSB antibodies in clinical practice.

Key words: chemiluminescent immunoassay; anti-SSA; anti-SSB; systemic lupus erythematosus; sjögren's syndrome; line immunoassay

* 基金项目:国家高技术研究发展计划("863"计划)项目(2011AA02A104);江苏省重大科技成果转化项目(BA2013038)。

作者简介:吕志文,男,主管技师,主要从事免疫检测项目的临床应用研究。△ 通信作者, E-mail:lijiyang@gmail.com。

本文引用格式:吕志文,申爱华,陈小三,等.[J]化学发光法与免疫印迹法检测抗 SSA 和 SSB 抗体的临床对比研究.国际检验医学杂志, 2018,39(15):1845-1848.

自身抗体是一类针对自身组织、器官、细胞及相关组分的抗体,参与机体免疫系统对自身组织或成分的免疫应答^[1-2]。生理性自身抗体可能参与衰老细胞或细胞死亡后细胞成分的清除,也可以协助自身免疫复合物的清除^[3]。而病理性自身抗体进而可导致机体受损并诱发多种自身免疫疾病(AID)^[4-5]。其中抗可提取性核抗原抗体(ENA)对 AID 的临床诊断、疾病进程、治疗效果及预后评估等具有非常作用的意义和价值,而且部分自身抗体甚至早于临床症状数年前就已经出现,因此 ENA 作为上述疾病临床诊断的重要实验室指标而广泛开展^[6-9]。ENA 的主要靶抗原包括抗核糖核蛋白/史密斯抗原(nRNP/Sm)抗体、抗史密斯(Sm)抗体、抗干燥综合征(SjS)抗原 A(SSA)抗体、抗 SjS 抗原 B(SSB)抗体、抗组胺酰 tRNA 合成酶抗体和抗 Scl-70 抗体等。在 AID 中抗 SSA 和 SSB 抗体不仅具有较高的发生率,而且在相关疾病诊断上发挥重要的作用和价值。有研究表明上述两种抗体阳性的 SLE 患者与其他 SLE 患者具有不同的临床表现^[10]。目前,国内大部分临床实验室在开展抗 SSA 和 SSB 抗体检测时,往往采用传统的免疫印迹法(LIA)开展定性的检测。LIA 作为上世纪七八十年代

的检测技术,具有操作简单、结果判读方便和无需特种仪器设备等特点。但在临床实践中也同样存在完全定性检测、质量控制不严和难以标准化等局限性。近年来,新的免疫学技术已经逐步应用到临床自身抗体检测实践中,包括具有全自动、定量、随机上样以及检测线性范围宽等优势磁微粒全自动化学发光(CLIA)检测技术广泛应用于临床样本检测^[11-13]。CLIA 检测技术在自身抗体临床检测中的应用,将极大促进国内自身抗体检测水平向更高水平发展。本研究应用 CLIA 对临床不同 AID 样本开展抗 SSA 和 SSB 抗体的检测,并与当前广泛使用的 LIA 进行对比分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年全年到洪湖市中医院就医并申请抗核抗体(ANA)谱检测的临床样本,其中包括 255 例系统性红斑狼疮(SLE)、34 例 SjS、25 例系统性硬化症(SSc)、40 例类风湿关节炎(RA)和 60 例体检对照(HI)。入组样本的临床诊断及特征见表 1。所有疾病诊断均符合诊疗指南和标准^[14-16]。入组样本采集后,离心分离血清并储存于-20℃条件下,直到样本同时完成 CLIA 和 LIA 检测。

表 1 所有入组样本的临床诊断及特点

项目	SLE	SjS	RA	SSc	HI
样本例数(n)	255	34	40	25	60
女/男(n/n)	229/26	32/2	35/5	23/2	37/23
年龄[岁(95%置信区间)]	39(38~41)	47(43~52)	48(44~52)	43(36~49)	45(41~48)

1.2 仪器与试剂 化学发光法(CLIA)自身抗体检测仪器:全自动化学发光分析仪(LumiRay 1260 型,深圳雷杜生命科学股份有限公司)。CLIA 自身抗体检测试剂,包括抗 SSA 和 SSB 抗体检测试剂(江苏浩欧博生物医药股份有限公司)。LIA ANA 谱检测试剂盒,购于德国欧蒙医学诊断股份公司。酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂,包括抗 SSA 和 SSB 抗体检测试剂(购于德国欧蒙医学诊断股份公司)进行第三种方法的对比验证。酶联免疫吸附法测定仪器:SUNRISE 酶标仪(瑞士 TECAN 公司)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。不同方法检测结果差异的比较,采用四格表的 χ^2 检验,两种方法检测结果一致性的分析采用 Kappa 检验,一致性强度的判断:当 Kappa<0.4,一致性强度较差;Kappa 为 0.4~<0.75 时,两者一致性一般;Kappa≥0.75 两者一致性较好。同时以 LIA 为参比方法绘制 ROC 曲线,并借助曲线以下面积(AUC)分析 CLIA 与 LIA 比较的准确性,判断标准:当 AUC 在 0.5~0.7 时,有较低的准确性;当 AUC 在 0.7~0.9 时,具有一定的准确性;当 AUC 大于 0.9 时,具有较高的准确性。

2 结果

2.1 CLIA 和 LIA 在不同疾病组中抗 SSA 和 SSB 抗体检测性能对比 应用 CLIA 和 LIA 对不同疾病组样本开展抗 SSA 和 SSB 抗体的平行检测,结合 SLE、SjS 和其他自身免疫疾病患者中的阳性样本比较两种方法的检测敏感度,同时以体检对照组中的阴性样本比较两种方法的检测特异度。结果显示,CLIA 和 LIA 具有基本相当的检测敏感度和特异度。与其他疾病组相比,抗 SSA 和 SSB 抗体在 SjS 疾病组中的发生率最高,提示两种抗体在针对 SjS 的临床疾病诊断具有良好的价值。见表 2。

2.2 CLIA 与 LIA 检测抗 SSA 和 SSB 抗体的符合率分析 利用 414 例入组样本的检测结果开展符合率分析,结果显示 CLIA 和 LIA 针对抗 SSA 和 SSB 抗体的检测表现出良好的一致性(Kappa 分别为 0.92 和 0.85, P<0.01),见表 3。同时,以 LIA 作为对照方法绘制 ROC 曲线,进一步比较两种方法在检测抗 SSA 和 SSB 抗体的准确度,结果显示抗 SSA 抗体 AUC 为 0.987(95%置信区间:0.977~0.998),而抗 SSB 抗体 AUC 为 0.979(95%置信区间:0.959~0.999),见图 1。

表 2 两种方法学检测抗 SSA 和 SSB 抗体在不同疾病组中的敏感度及特异性比较[n(%)]

项目	CLIA		LIA	
	抗 SSA 抗体	抗 SSB 抗体	抗 SSA 抗体	抗 SSB 抗体
针对 SLE 的敏感度	155(60.8)	47(18.4)	160(62.7)	43(16.9)
针对 SjS 的敏感度	29(85.3)	14(41.2)	29(85.3)	14(41.2)
针对其他自身免疫疾病的敏感度	21(32.3)	7(10.8)	24(36.9)	8(12.3)
特异度	1(98.3)	2(96.6)	1(98.3)	0(100.0)

表 3 CLIA 与 LIA 检测抗 SSA 和 SSB 抗体符合率分析

项目	LIA		阳性符合率 (95%置信区间)	阴性符合率 (95%置信区间)	总符合率 (95%置信区间)	χ^2 检验		一致性检验	
	阳性	阴性				χ^2	P	Kappa	P
CLIA-SSA	阳性	203	95.6%	97.2%	96.3%	360.44	<0.01	0.92	<0.01
	阴性	11	(93.4%~97.3%)	(94.8%~98.6%)	(94.8%~97.5%)				
CLIA-SSB	阳性	58	91.6%	96.6%	95.8%	287.06	<0.01	0.85	<0.01
	阴性	7	(85.5%~95.7%)	(95%~97.8%)	(94.2%~97.1%)				

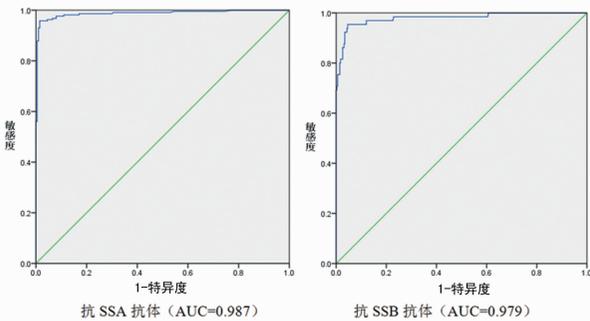


图 1 以 LIA 为参比方法绘制抗 SSA 和 SSB 抗体 ROC 曲线图

2.3 CLIA 与 LIA 检测抗 SSA 和 SSB 抗体差异样本的分析 应用 CLIA 与 LIA 对所有入组样本开展平行检测时,两种方法的差异样本为 33 例(其中抗 SSA 抗体为 14 例,而抗 SSB 抗体为 19 例)。应用 ELISA 作为第三种方法对差异样本进行复测,结果显示 21 例差异样本 CLIA 检测结果与 ELISA 方法复测结果一致(符合率为 63.6%)。相比之下,仅有 12 例差异样本 LIA 检测结果与 ELISA 方法复测结果一致(符合率为 36.3%)。

3 讨 论

ENA 检测在自身免疫疾病(尤其是 SLE 及 SjS 等)的临床诊断、疾病进程、治疗效果及预后观测等方面发挥重要的作用和价值^[17-18]。国内 ENA 检测项目经过几十年的发展,已经成为临床实验室的常规检测项目而得到了广泛的开展。其中,由于抗 SSA 和 SSB 抗体在自身免疫疾病当中具有较高的发生率,作为 ENA 最重要的靶抗原抗体常规开展。目前,临床实践中开展 ENA 项目检测时仍然严重依赖定性和多项联检的 LIA^[19]。根据卫计委临检中心室间质量结果评估报告显示,国内近 92% 以上的临床实验室采用 LIA 开展 ENA 检测。LIA 作为上世纪八十年代的免疫学检测技术,尽管具有操作简单、结果易于判读和

无需特殊仪器设备等特点,但由于其方法学的限制而存在着明显的局限性,包括检测结果完全定性、结果判读主观性且缺乏充分质量控制等^[20]。上述局限性也限制了 ENA 在临床的实际应用价值。近年来,随着临床免疫检测技术的不断发展和创新,越来越多的新方法和新技术开始被应用在自身抗体检测,例如液相芯片技术(MFI)、蛋白质芯片技术(PA)和化学发光技术(CLIA)等^[21-24]。CLIA 作为目前临床免疫检测的主流技术由于具有全自动、全定量、随机上样、灵活组合和质控更严等优势和特点,已经在包括肿瘤标记物、传染病、性激素和甲状腺功能等免疫学检测领域发挥了重要的临床价值。

本研究结果显示,CLIA 与 LIA 针对 SLE、SjS 和其他自身免疫疾病组开展抗 SSA 和 SSB 抗体检测时,具有基本相当的敏感度和特异度。两种方法学检测结果一致性分析时,抗 SSA 和 SSB 抗体的检测结果具有良好一致性(kappa>0.75)。值得注意的是,抗 SSA 和 SSB 抗体不仅在 SjS 的阳性检出率最高,而且两种检测方法学在 SjS 的检测敏感度完全一致。本研究中,CLIA 和 LIA 学所采用的 SSA 和 SSB 抗原均为天然抗原,尽管反应体系有所不同,但两种方法学还是表现出了良好的一致性和几乎相当的敏感度。近十年以来,重组抗原表达的技术已经获得了长足的进步。与天然抗原相比较,重组抗原在结构和成分上更加明确且不受原料的生物学差异影响,因此越来越多的免疫检测逐渐开始采用重组抗原^[25]。由于本研究中两种检测系统均采用天然的 SSA 和 SSB 抗原,因此针对天然抗原与重组抗原在抗 SSA 和 SSB 抗体的检测性能差异方面的研究,未来需进一步开展和阐述。

在本研究中,CLIA 与 LIA 在检测抗 SSA 和 SSB 抗体阳性符合率、阴性符合率和总符合率表现良好(抗 SSA 抗体分别为 95.6%、97.2%和 96.3%,而抗

SSB 抗体则为 91.6%、96.6% 和 95.8%)。两种方法学在检测上述两种抗体时出现的少量的差异样本,其中抗 SSA 抗体为 14 例而抗 SSB 抗体为 19 例。针对上述差异样本开展第三种方法(ELISA)的复测,结果显示 CLIA 检测结果与 ELISA 复测结果的符合率更高(63.6%)。上述两种抗体在两种方法学中的检测差异性可能是由于两种检测方法学在抗原抗体包被及反应体系的不同所造成。首先,在 LIA 中抗原包被的基质为硝酸纤维膜且采用直接包被的方式,类似的抗原包被工艺难以保障包被的效率并确保抗原结构的充分展现。而 CLIA 则在磁微粒与抗原包被的处理上,采用的是生物素-亲和素为介导的间接包被方式。简言之,抗原物质经过小分子生物素化后,与亲和素修饰的纳米磁微粒实现结合。类似的抗原的间接包被方式,不仅确保了抗原的包被效率,且实现了抗原在三维结构上的全面展现,因此检测性能更优于 LIA。其次,在 LIA 采用的是多项联检的方式,即十几种生化和物理特性完全不一样的抗原被同时包被在一条简单的硝酸纤维膜上,然后使用同样的二抗和底物且在均一的反应时间里完成反应。上述反应原理和机制难以实现或兼顾所有检测项目的充分和彻底的反应。也更容易引起不同检测项目之间的差异性。而 CLIA 与 ELISA 具有相似的反应体系(即独立的抗原包被、独立的二抗和底物、独立的反应环境和条件),因此两种方法学在针对抗 SSA 和 SSB 抗体检测时,能够确保抗原抗体充分反应,从而达到最佳的反应效果。此时,两种方法学的符合率则明显高于 LIA。

4 讨 论

总之,CLIA 与 LIA 在抗 SSA 和 SSB 抗体检测时具有基本相当的检测性能(包括敏感度和特异性)和良好的一致性和符合率。CLIA 与 LIA 相比较,还具备了全自动、全定量和随机上样等优势,因此 CLIA 更适合临床抗 SSA 和 SSB 抗体检测。

参考文献

- [1] 赵越,任春娜,刘婵娟,等.自身抗体在自身免疫性疾病患者中的检查价值研究[J].中国医药科学,2017(23):110-112.
- [2] DIGHIERO G, ROSE N R. Critical self-epitopes are key to the understanding of self-tolerance and autoimmunity[J]. Immunology Today, 1999, 20(9):423.
- [3] STUART L M, LUCAS M, SIMPSON C, et al. Inhibitory effects of apoptotic cell ingestion upon endotoxin-driven myeloid dendritic cell maturation[J]. J Immunol, 2002, 168(4):1627-1635.
- [4] GIANNAKOPOULOS B, KRILIS S A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(11):1033-1044.
- [5] ROOK A. Systemic Lupus Erythematosus[J]. Ryoikibet-su Shokogun Shirizu, 2001, 358(9281):419-422.
- [6] ARBUCKLE M R, MCCLAIN M T, RUBERTONE M V, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2003, 349(16):1526-1533.
- [7] LUCIANO N, VALENTINI V, CALABR A, et al. One year in review 2015: Sjgren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(2):259.
- [8] ADINOLFI A, VALENTINI E, CALABRESI E, et al. One year in review 2016: systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(4):569-574.
- [9] MAHLER M, FRITZLER M J. Epitope specificity and significance in systemic autoimmune diseases[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1183(1):267-287.
- [10] CHING K H, BURBELO P D, TIPTON C, et al. Two major autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus[J]. Plos One, 2012, 7(2):e32001.
- [11] ZAFRIR Y, GILBURD B, CARRASCO M G, et al. Evaluation of an automated chemiluminescent immunoassay kit for antinuclear antibodies in autoimmune diseases[J]. Immunol Res, 2013, 56(2/3):451-456.
- [12] BENTOW C, LAKOS G, ROSENBLUM R, et al. Clinical performance evaluation of a novel, automated chemiluminescent immunoassay, QUANTA Flash CTD Screen Plus[J]. Immunol Res, 2015, 61(1/2):110-116.
- [13] INFANTINO M, BENTOW C, SEAMAN A, et al. Highlights on novel technologies for the detection of antibodies to Ro60, Ro52, and SS-B[J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013:978202.
- [14] TAN E M, COHEN A S, FRIES J F, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1982, 25(11):1271-1277.
- [15] HOOGEN F V D, KHANNA D, FRANSEN J, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(11):1747-1755.
- [16] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9):1580-1588.
- [17] RAHMAN A, ISENBERG D A. Systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2008, 358(9):929-939.
- [18] FAYYAZ A B, KURIEN T, SCOFIELD R H. Autoantibodies in Sjgren's Syndrome[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2016, 42(3):419-434.
- [19] 胡朝军,李俊,张道强,等.间接免疫荧光法筛查抗核抗体与特异性抗体检测的相互关系[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2011,5(3):179-185.
- [20] GHIRARDELLO A, BENDO R, RAMPUDDA M E, et al. Commercial blot assays in the diagnosis of systemic rheumatic diseases[J]. Autoimmun Rev, 2009, 8(8):645-649.

较好的患者能够保证治疗的连续性,提高维护性治疗的临床疗效,而依从性较差的患者由于不间断接受治疗或治疗终止会使得前期治疗效果不佳,同时不注意口腔清洁维护使牙菌斑微生物再次定植在牙周表面,造成牙周组织再次损害,容易使牙周疾病再次出现。同时本研究在对患者进行维护性治疗过程中得到如下体会,对于接受常规治疗的慢性牙周炎患者来说,维护性治疗是一个长期过程,这不仅仅需要患者良好的依从性,更需要口腔医师根据患者自身的条件制定合适的治疗方案和口腔护理计划。其次慢性牙周炎患者进行健康教育,提高其治疗的依从性,同时在维护性治疗期间保持口腔清洁能够显著改善牙周环境,减少细菌定植,有利于保护牙周组织。考虑到慢性牙周炎病程周期长,患者容易产生惰性,同时治疗过程中复查间隔时间长,患者可能因工作或琐事忘记复诊时间,需要口腔医师复诊前通过电话沟通或短信方式与患者取得联系,提醒患者复诊,提高患者治疗依从性。

4 结 论

治疗依从性良好的慢性牙周炎患者在 IL-16、MMP-8 水平要显著低于治疗依从性差患者,同时慢性牙周炎患者治疗依从性好能够提高基础治疗疗效,口腔医师应该根据慢性牙周炎患者进行定期随访,从而提高患者维护治疗的依从性。

参考文献

[1] 吴明桃,刘莹,漆正楠,等.慢性牙周炎患者龈下菌斑和龈上菌斑微生物群落分析[J].临床口腔医学杂志,2015,31(11):649-652.

[2] 杜芳,王鹏来,刘宗响.牙周支持治疗阶段患者依从性影响因素分析及对策[J].上海口腔医学,2012,21(6):683-686.

[3] 熊均平,付宜静,崔小慢.慢性牙周炎基础治疗后龈沟液中基质金属蛋白酶-8 含量的变化[J].现代预防医学,2014,41(4):707-709.

[4] 张澜,江国庆,刘鑫.老年慢性牙周炎患者龈沟液基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶组织抑制物-1 水平与龈下刮治和根面平整术疗效的相关性[J].中国老年学杂志,

2017,37(1):181-182.

[5] 詹曦,林燕,陈梅芳,等.牙周非手术治疗对重度慢性牙周炎患者龈沟液中 MMP-8 和 TIMP-1 水平的影响[J].福建医科大学学报,2015,49(6):365-368.

[6] 王蔓蔓,祁森荣,沙晓雁.CBCT 在慢性牙周炎诊断中的应用[J].北京口腔医学,2013,21(2):106-108.

[7] 程远,吴冷,赵蕾.龈沟产线菌检出率与牙周健康状况的相关性分析[J].华西口腔医学杂志,2016,34(1):41-46.

[8] 张秀,潘亚萍.慢性牙周炎患者牙周支持治疗对临床疗效指标的影响[J].中国实用口腔科杂志,2016,9(10):635-638.

[9] 李居武,夏宣童,饶红艺.牙周炎患者血清及龈沟液中多项炎症细胞因子的变化观察[J].川北医学院学报,2015,30(3):340-343.

[10] 赵靓,曹远.牙周基础治疗对牙周炎患者龈沟液和血清 IL-6、IL-8 和 PAF 水平的影响[J].实用临床医药杂志,2015,19(19):67-69.

[11] 常春荣,韩东,孙尚敏,等.牙周基础治疗对慢性牙周炎患者龈沟液白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 及血清高敏 C 反应蛋白的影响[J].中国医科大学学报,2013,42(2):135-137.

[12] 张玉杰,张勇,翟秀英,等.基础治疗慢性牙周炎对龈沟液的影响[J].解放军医药杂志,2013,25(4):55-57.

[13] 张海亮,苏智勇,裴玉岩,等.甲硝唑联合羟氨苄青霉素对侵袭性牙周炎患者龈沟液中 MMP-1、MMP-8 和 TIMP-1 水平的影响[J].实用口腔医学杂志,2016,32(2):285-288.

[14] 詹曦,林燕,陈梅芳,等.牙周非手术治疗对重度慢性牙周炎患者龈沟液中 MMP-8 和 TIMP-1 水平的影响[J].福建医科大学学报,2015,23(6):365-368.

[15] 王丽琴,冯坤,孙利.MMP-8 及 TIMP-1 在慢性牙周炎患者龈沟液中的表达和意义[J].同济大学学报(医学版),2014,35(2):69-71.

[16] 刘宗响,王鹏来,杜芳.慢性牙周炎患者维护治疗的依从性对临床疗效影响的纵向观察[J].中华口腔医学杂志,2013,48(8):472-476.

[17] 司伟,潘亚萍.患者依从性对慢性牙周炎疗效影响的研究进展[J].中国实用口腔科杂志,2012,5(1):54-57.

(收稿日期:2018-01-25 修回日期:2018-04-12)

(上接第 1848 页)

[21] FRITZLER M J. Advances and applications of multiplexed diagnostic technologies in autoimmune diseases [J]. Lupus, 2006, 15(7):422-427.

[22] SHOVMAN O, GILBURD B, ZANDMANGODDARD G, et al. Multiplexed AteNA multi-lyte immunoassay for ANA screening in autoimmune diseases[J]. Autoimmunity, 2005, 38(1):105-109.

[23] HANLY J G, SU L, FAREWELL V, et al. Comparison between multiplex assays for autoantibody detection in systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol Methods,

2010, 358(1/2):75-80.

[24] ROBINSON W H, DIGENNARO C, HUEBER W, et al. Autoantigen microarrays for multiplex characterization of autoantibody responses [J]. Nat Med, 2002, 8(3):295-301.

[25] SCHMITT J, PAPISCH W. Recombinant autoantigens [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 1990, 49 (Suppl 1):445.

(收稿日期:2018-01-20 修回日期:2018-04-28)