

论著 · 临床研究

抗核抗体谱检测对系统性红斑狼疮诊断价值研究

李 牧,王 芳,唐之俭,王金金,邓燕燕,曲 浩,梁爱凤,龚 倩[△]

(复旦大学附属中山医院青浦分院检验科,上海 201700)

摘要:目的 探讨免疫印迹法抗核抗体谱对系统性红斑狼疮(SLE)患者的诊断价值。方法 对 65 例系统性红斑狼疮患者(SLE 组)、44 例疾病对照患者(疾病对照组)和 24 例健康体检者(健康对照组)采用免疫印迹法检测抗核抗体谱(15 项),并对结果进行回顾性分析。结果 SLE 组患者的抗史密斯(Sm)抗体、抗双链 DNA(dsDNA)抗体、抗核小体(AunA)抗体、抗核糖体 P 蛋白(rRNP)抗体阳性率预测值为 100.0%、92.9%、95.8%、100.0%,显著高于疾病对照组和健康对照组。在并联组合中,组合抗 Sm+抗 dsDNA+抗 AunA 和组合抗 Sm+抗 dsDNA+抗 AunA+抗 rRNP 的灵敏度 56.9% 和 58.5%。抗 rRNP 抗体单独阳性率 12.5%,在 4 种抗体中最低。结论 SLE 疑似患者推荐联合检测项目为抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 AunA 抗体。联合检测可以相互补充,提高检出率避免漏诊、误诊。

关键词:抗核抗体谱; 系统性红斑狼疮; 诊断价值**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.20.022**文章编号:**1673-4130(2018)20-2545-03**中图法分类号:**R446.62; R593.24**文献标识码:**A

Diagnostic value of anti-nuclear antibody spectra for systemic lupus erythematosus

LI Mu, WANG Fang, TANG Zhijian, WANG Jinjin, DENG Yanyan,
QU Hao, LIANG Aifeng, GONG Qian[△]

(Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital Qingpu Branch, Shanghai 201700, China)

Abstract; Objective To explore the clinical application value of antinuclear antibodies spectrum in the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** Anti-nuclear antibody spectrum(15 kinds of antibodies) of 65 SLE patients(SLE group), 44 cases of other diseases(other disease group) and 24 healthy controls (healthy control group) were detected by Western blot. The results were retrospectively analyzed. **Results**

The positive predictive value including anti-Sm, anti-dsDNA, anti-AnuA and anti-rRNP (100.0%, 92.9%, 95.8% and 100.0%) in SLE group showed significantly higher than those of the control group and the healthy control group. The sensitivity of combination anti-Sm+anti-dsDNA+anti-AnuA and combination anti-Sm+anti-dsDNA+anti-AnuA+anti-rRNP were 56.9% and 58.5% in a parallel combination. Anti-rRNP antibody had the lowest positive rate among 4 antibodies(12.5%). **Conclusion** Anti-Sm, anti-dsDNA, anti-AnuA joint detection were recommended for suspected SLE patients. The combined detection could complement each other, and increased the detection rate, thereby avoiding missed diagnosis and misdiagnosis.

Key words: anti-nuclear antibody spectrum; systemic lupus erythematosus; diagnostic value

系统性红斑狼疮(SLE)是一种多系统、多器官累及的自身免疫性疾病,SLE 患者早期血清中常含有多种自身抗体,抗核抗体谱检测是 SLE 诊断的重要辅助手段,具有重要意义^[1]。但免疫印迹法抗核抗体谱检测抗体种类多,且并非每种抗体都对 SLE 有诊断意义。许多文献提出要多抗体联合有助于提高诊断效率^[2-3]。本研究通过分析 65 例 SLE 患者血清中抗核抗体谱中的 15 项抗体:抗核糖核蛋白/史密斯(nRNP/Sm)抗体、抗 Sm 抗体、抗干燥综合征 A(SS-A)抗体、抗 Ro-52、抗干燥综合征 B(SS-B)抗体、抗硬皮病 70(Scl-70)抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗细胞质组酰-

tRNA(Jo-1)抗体、抗着丝点(CENPB)抗体、抗增殖细胞核抗原(PCNA)抗体、抗双链 DNA(dsDNA)抗体、抗核小体(AnuA)抗体、抗组蛋白(AHA)抗体、抗核糖体 P 蛋白(rRNP)抗体、抗线粒体 M2 型(AMA-M2)抗体。探讨多种抗体联合检测在 SLE 中的诊断价值和临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 65 例 SLE 患者(SLE 组)均来自本院 2015 年 9 月至 2016 年 9 月病房和门诊已确诊的患者,男女比例 9:56,平均年龄(30±13)岁,所有患者均符合 1997 年美国风湿病协会修订的 SLE 诊断标

作者简介:李牧,男,技师,主要从事生物化学检验及免疫学检验方向研究。 **△ 通信作者:**E-mail:gongqian39@aliyun.com。

本文引用格式:李牧,王芳,唐之俭,等.抗核抗体谱检测对系统性红斑狼疮诊断价值研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(20):2545-2547.

准。疾病对照组44例,其中肌炎/皮肌炎(DM/PM)11例,干燥综合征10例,类风湿关节炎(RA)5例,免疫性血管炎5例,系统性硬皮病4例,Still's病2例,原发性胆汁性肝硬化(PBC)1例,溃疡性结肠炎1例,强直性脊柱炎1例,溶血性贫血1例,自身免疫性肝炎1例,男女比例7:37,平均年龄(34±16)岁,均符合相应的诊断标准。健康对照组24例,均来自本院健康体检者,男女比例4:20,平均年龄(34±12)岁。所有入选者性别比例、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。仅参与数据处理人员知晓分组情况。本研究通过本院医学伦理委员会审批通过,受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 采用欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司提供的抗核抗体谱(IgG)检测仪器及试剂盒,型号名称:抗核抗体谱15,规格64×01(64),批准文号浙械注准20162400076。抗核抗体谱3结果判定模板:ZD 1590-0101-3G。

1.3 方法 所有研究对象均在入院时(体检健康者于体检时)清晨空腹采集静脉血,于3500 r/min离心5 min,分离血清,8 h内完成检测,不能及时检测的标本置-20℃保存。用免疫印迹法采用德国欧蒙公司提供的试剂盒,检测SLE患者和对照组血清中的抗体。检测膜条上平行包被了这些高度纯化的抗原,在第1次温育时,已稀释的血清与检测膜条反应。如果样本阳性,特异度的IgG(也包括IgA和IgM)与相应抗原结合,为检测已结合的抗体,加入酶标抗人IgG(酶结合物)进行第2次温育,然后加入酶底物,以产生可观察的颜色反应。严格按照说明书操作和判读结果,并严格进行质量控制。

1.4 统计学处理 采用SPSS13.0软件包进行数据分析,计量资料比较采用t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SLE患者血清中抗核抗体谱的检测结果 SLE患者的抗nRNP/Sm抗体、抗Sm抗体、抗CENPB抗体、抗PCNA抗体、抗dsDNA抗体、抗AnuA抗体、抗rRNP抗体特异度较高,均大于95.0%;其中抗Sm抗体和抗rRNP抗体特异度最高,均为100.0%。抗SS-A抗体、抗Ro-52抗体灵敏度较高,但特异度不高。SLE患者的抗Sm抗体、抗dsDNA抗体、抗AnuA抗体、抗rRNP抗体阳性预测值为100.0%、92.9%、95.8%、100.0%,明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 SLE特异度自身抗体联合检测灵敏度和特异度比较 并联联合方式即1个指标阳性即为阳性。联合检测对SLE诊断的灵敏度较单一抗体检测有所提高,且其特异度都大于95%。组合项目抗Sm+抗dsDNA+抗AnuA和组合项目抗Sm+抗dsDNA+抗AnuA+抗rRNP的灵敏度56.9%和58.5%,与其他

组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 抗核抗体谱对SLE诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值

抗体	SLE组	健康对照组	灵敏度	特异度	阳性预测值(%)
	阳性(n)	阳性(n)	(%)	(%)	
抗nRNP/Sm	16	2	24.6	97.1	88.9
抗Sm	17	0	26.2	100.0	100.0
抗SS-A	27	10	42.0	85.3	73.0
抗Ro-52	21	16	32.3	76.5	56.8
抗SS-B	7	5	11.0	92.6	58.3
抗Scl-70	0	4	0.0	94.1	0.0
抗PM-Scl	0	0	0.0	100.0	0.0
抗Jo-1	0	0	0.0	100.0	0.0
抗CENPB	4	2	6.2	97.1	66.7
抗PCNA	2	1	3.1	98.5	66.7
抗dsDNA	13	1	20.0	98.5	92.9
抗AnuA	23	1	35.4	98.5	95.8
抗AHA	15	5	23.1	92.6	75.0
抗rRNP	8	0	12.3	100.0	100.0
抗AMA-M2	12	4	18.5	94.1	75.0

表2 SLE特异度自身抗体联合检测灵敏度和特异度比较

联合方式	组合项目	阳性 (n)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
2种联合	抗Sm+抗dsDNA	29	44.6	98.5
	抗Sm+抗AunA	32	49.2	98.5
	抗Sm+抗rRNP	19	29.2	100.0
	抗dsDNA+抗AunA	29	44.6	97.1
	抗dsDNA+抗rRNP	21	32.3	98.5
	抗AunA+抗rRNP	25	38.5	98.5
3种联合	抗Sm+抗dsDNA+抗AunA	37	56.9	97.1
	抗Sm+抗dsDNA+抗rRNP	31	47.7	98.5
	抗Sm+抗AunA+抗rRNP	33	50.8	98.5
	抗dsDNA+抗AunA+抗rRNP	31	47.7	97.1
4种联合	抗Sm+抗dsDNA+抗AunA+抗rRNP	38	58.5	97.1

2.3 特异度自身抗体单独阳性率比较 抗rRNP抗体单独阳性率12.5%,在4种抗体中最低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 4种抗体单独阳性率比较

抗体	单独阳性(n)	阳性(n)	单独阳性率(%)
抗Sm	7	17	41.2
抗dsDNA	5	13	38.5
抗AnuA	8	23	34.8
抗rRNP	1	8	12.5

3 讨 论

SLE是一种累及多系统多器官的危害人类健康的常伴多种血清自身抗体的自身免疫性疾病,临床表

现复杂,与他疾病难以鉴别,早期表现常不典型,因此容易被误诊^[4]。而抗核抗体谱对诊断 SLE 具有重要意义^[5]。本研究通过 SLE 组患者的抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 AunA 抗体、抗 rRNP 抗体阳性率预测值为 100.0%、92.9%、95.8%、100.0%,显著高于疾病对照组和健康对照组,表明这 4 种抗体对 SLE 诊断具有一定的临床意义。抗 SS-A 抗体、抗 Ro-52 抗体灵敏度较高,但特异度不高,最常见于干燥综合征。

抗 Sm 抗体具有对 SLE 的高度特异度,是公认的血清学抗体,对于早期的、回顾治疗预后的判断有很大帮助意义^[6],但检出率低。本研究结果显示,抗 Sm 抗体阳性灵敏度 26.2%,与文献[7]报道相一致。但由于抗 Sm 抗体检出率较低,平均病程较短,一定程度上影响了 SLE 的诊断。

抗 dsDNA 抗体对 SLE 有重要的特异性诊断意义^[8],是 SLE 特异性抗体,与疾病活动性延续性关系紧密,且抗体的滴度和疾病的活动度相关,特别是与肾脏的损害相关,用于监视 SLE 病情变化。本研究中,该抗体对于 SLE 的敏感度为 20.0%,特异度为 98.5%,与王娴默等^[9]报道一致,而与岳燕等^[10]报道的 52.7% 不一致,可能与检测的人种、试剂、厂家、疾病的活动期或者治疗的缓解期有关。但抗 dsDNA 抗体阴性又不能排除 SLE,可能是因为血清中有较多其他 DNA 抗原竞争结合相应抗体,以致抗 dsDNA 抗体检出率低。

抗核小体抗体是在 SLE 活动期疾病中多种抗核抗体出现的根源抗体^[11]。抗 AnuA 抗体是比传统的生物学标志物更能反映 SLE 疾病的活动情况,并建议作为常规监测指标^[12]。抗 AnuA 抗体可出现在 SLE 疾病病程各个时期,有时比抗 dsDNA 还要早。本研究中,抗 AnuA 抗体对于 SLE 的敏感度为 35.4%,特异度为 98.5%,抗体单独阳性率高,说明该抗体对其他抗体有很好的互补作用,可以在其他抗体阴性时提高 SLE 的检出率,从而对提高并联式联合检测有很大帮助,对临床诊断有着很大的意义。

抗 rRNP 抗体可以在多种疾病中表达,对 SLE 患者的诊断敏感度仅为 10%~20%,有时不随疾病缓解而消失,有的可持续一年才转阴。有报道称该抗体其中以无菌性脑膜炎、脑血管病、精神症状、癫痫等有关,癫痫是引起 SLE 死亡的重要原因之一^[13~14]。本研究抗 rRNP 抗体单独阳性率 12.5%,在 4 种抗体中最低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而组合抗 Sm+抗 dsDNA+抗 AunA 和组合抗 Sm+抗 dsDNA+抗 AunA+抗 rRNP 的灵敏度 56.9% 和 58.5%,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明在并联联合检测中抗 rRNP 抗体对其他自身抗体互补作用较小。

4 结 论

抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 AunA 抗体并联

联合诊断的灵敏度和特异度为 56.9% 和 97.1%,均高于 3 种自身抗体的单独检测,提示联合检测提高了诊断效率,联合检测有一定的互补性。因此,推荐 SLE 疑似患者采用欧蒙免疫印迹法抗核抗体谱联合检测项目为抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 AunA 抗体,从而避免疾病的漏诊和误诊,做到早期发现、早期诊断、早期治疗。

参 考 文 献

- [1] LI W G, YE Z Z, YIN Z H, et al. Clinical and immunological characteristics in 552 systemic lupus erythematosus patients in a southern province of China[J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(1): 68~75.
- [2] 华红,胡海波,李静.抗核抗体与抗核抗体谱联合检测在系统性红斑狼疮中的应用价值[J].中国医药指南,2017,15(11):149~150.
- [3] 中华医学会风湿病学分会.系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2010,14(5):342~346.
- [4] 徐少恋,古旭东,刘彩玲.抗核抗体及抗核抗体谱对自身免疫疾病诊断研究[J].疾病监测与控制,2017,11(1):15~16.
- [5] 高娟.抗核抗体谱检测方法对系统性红斑狼疮患者的诊断价值[J].临床检验杂志,2017,6(3):598~599.
- [6] 刘及生,谭福燕,焦安君,等.196 例抗核抗体谱检测对自身免疫病的诊断意义[J].实验与检验医学,2017,35(6):905~908.
- [7] 崔蕾蕾.系统性红斑狼疮患者多种自身抗体联合检测的临床意义[J].检验医学与临床,2013,10(10):1214~1216.
- [8] BAI Y, TONG Y, LIU Y, et al. Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Immunol, 2018, 191(1): 1~10.
- [9] 王娴默,肖林,范文,等.系统性红斑狼疮患者 ANA 谱检测分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(4):514~516.
- [10] 岳燕,白婕,颜虹,等.五种方法检测抗 dsDNA 抗体性能比较与临床评价[J].标记免疫分析与临床,2010,18(4):250~253.
- [11] 王淑英,王峰,王贞美,等.86 例系统性红斑狼疮患者抗核抗体谱检测结果分析[J].中国实验诊断学,2016,20(3):841~845.
- [12] LI T, PROKOPEC S D, MORRISON S, et al. Anti-nucleosome antibodies outperform traditional biomarkers as longitudinal indicators of disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology(Oxford), 2015, 54 (3): 449~457.
- [13] HANLY J G. Attribution in the assessment of nervous system disease in SLE[J]. Rheumatology(Oxford), 2015, 54 (5): 755~756.
- [14] 孙红,胡志刚,戴亚萍. SLE 患者抗核糖体 P 蛋白临床应用研究进展[J].国际检验医学杂志,2011,32(17):1974~1976.