

自身抗核抗体谱检测与干燥综合征的相关性分析

刘鉴达, 周燕[△]

(重庆市急救医疗中心检验科, 重庆 400014)

摘要:目的 研究自身抗核抗体谱(ANAs)检测对干燥综合征(SS)的诊断价值。方法 选取 2016 年 8 月至 2018 年 5 月该院 SS 患者 117 例(SS 组)和同期健康体检者 120 例(对照组),分别进行抗核糖核蛋白抗体(nRNP/Sm)、抗 Sm 抗体(Sm)、抗干燥综合征 A 抗体(SSA)、抗 Ro-52 抗体(Ro-52)、抗干燥综合征 B 抗体(SSB)、抗拓扑异构酶 I 抗体(Scl-70)、抗 PM-Scl 抗体(PM-Scl)、抗细胞质组氨-tRNA 合成酶抗体(Jo-1)、抗着丝点抗体 B(CENPB)、抗增殖细胞核抗原抗体(PCNA)、抗双链 DNA 抗体(ds-DNA)、核小体、组蛋白、核糖体 P 蛋白和抗线粒体 M2 抗体(AMA-M2)15 项 ANAs 检测,并将检测结果与临床诊断进行比较,分析各指标在不同类型 SS 中的阳性率,然后采用 logistics 回归分析进一步分析各指标与 SS 的相关性。结果 117 例 SS 患者中 PSS 占 60.68%(71/117),SSS 占 39.32%(46/117)。除 Sm、PCNA、AMA-M2、PM-Scl 及 Jo-1 外,SS 患者其余 10 项检测结果阳性率均高于对照组,且 PSS 患者 nRNP/Sm、Sm、AMA-M2、PM-Scl、ds-DNA、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白检测阳性率均低于 SSS 患者,差异有统计学意义($P<0.05$);logistics 回归分析显示,nRNP/Sm、SSA、SSB、Ro-52、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白均为 SS 的独立危险因素($P<0.05$),其中 SSA、SSB 及 Ro-52 的相关性极为突出($P<0.001$),nRNP/Sm、Sm、PM-Scl、ds-DNA、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白与 SS 的类型相关($P<0.05$)。结论 ANAs 检测的 15 项指标中 SSA、SSB 及 Ro-52 与 SS 的相关性极为突出,nRNP/Sm、Sm、PM-Scl、ds-DNA、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白可在多种自身免疫性疾病中表达,因而诊断 SS 特异性较差,但与 SS 的类型有关。

关键词:干燥综合征; 抗核抗体谱; 诊断; logistics 回归分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.15.015

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2019)15-1853-04

文献标识码:A

Correlation analysis of self-antinuclear antibody spectrum and Sjogren syndrome

LIU Jianda, ZHOU Yan[△]

(Department of Clinical Laboratory, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To study the correlation of self-antinuclear antibody spectrum(ANAs) and Sjogren syndrome(SS). **Methods** A total of 117 patients with SS in the hospital from August 2016 to May 2018 and 120 healthy individuals who underwent healthy examination in the hospital(control group) during the same period were enrolled in the study. ANAs test including 15 items such as nRNP/Sm, Sm, SSA, SSB, CENPB, PCNA, AMA-M2, Ro-52, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, ds-DNA, nucleosome, histone and Rib-P were carried out for those people. The test results were compared with clinical diagnosis, and the positive rates of ANAs items were analyzed among different types of SS. Logistic regression analysis was used to further analyze the correlation of each indicator with SS. **Results** Among the 117 SS patients, PSS accounted for 60.68%(71/117) and SSS accounted for 39.32%(46/117). The results of ANAs test showed that except Sm, PCNA, AMA-M2, PM-Scl and Jo-1, the positive rates of the remaining 10 items of SS patients were higher than those of control group, and the positive rates of nRNP/Sm, Sm, AMA-M2, PM-Scl and ds-DNA of PSS patients were lower than those of SSS patients ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that nRNP/Sm, SSA, SSB, Ro-52, nucleosome, histone and Rib-P had certain independent risk factors for SS respectively($P<0.05$), the correlations of SSA, SSB and Ro-52 with SS was extremely prominent ($P<0.001$), and nRNP/Sm, Sm, PM-Scl, ds-DNA, nucleosome, histone and Rib-P were related to the types of SS ($P<0.05$). **Conclusion** SSA, SSB and Ro-52 in the 15 items of ANAs test are closely related to SS, meanwhile nRNP/Sm, Sm, SSA, SSB, Ro-52, nucleosome, histone and Rib-P highly express in many autoimmune diseases, so their specificities are not very good, but are related to the types of SS.

作者简介:刘鉴达,男,主管技师,主要从事临床免疫的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: tier666@qq.com。

本文引用格式:刘鉴达,周燕.自身抗核抗体谱检测与干燥综合征的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(15):1853-1856.

Key words: Sjogren syndrome; antinuclear antibody spectrum; diagnosis; ilogistic regression analysis

干燥综合征(SS)是临床常见的自身免疫性疾病,可为原发病灶也可继发于其他自身免疫性疾病,其主要特征为单核细胞浸润泪腺、涎腺等外分泌腺体及全身其他器官,产生相应自身抗体,导致患者出现口咽干燥等症状和体征。病理检查结果显示 SS 患者腺体间质常存在大量淋巴细胞浸润并形成浸润灶或异位生发中心^[1-2]。SS 通常起病隐匿,临床表现复杂,导致早期诊断较为困难,治疗易被延误,患者的康复受到影响。出现自身抗体是自身免疫性疾病的典型标志,对临床诊断、病情评估、疗效观察和预后判断均有重要价值,在患者出现明显症状之前即可被检测到,为早期诊断和治疗创造了条件^[3]。目前临床可检测的自身抗体种类已达百余种,其中自身抗核抗体谱(ANAs)检测应用较为广泛,对系统性红斑狼疮(SE)、多发性肌炎(PM)等多种自身免疫性疾病的诊断都具有良好的诊断价值^[4]。本课题组主要研究了 ANAs 与 SS 的相关性,旨在为临床治疗提供信息和参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 8 月至 2018 年 5 月本院 SS 患者共 117 例纳入本研究(SS 组)。其中男 31 例、女 86 例,年龄 21~76 岁,平均(43.72±13.64)岁。根据中华医学会风湿病学分会《干燥综合征诊治指南(草案)》^[5]将上述患者分为原发性干燥综合征(PSS)和继发性干燥综合征(SSS)两类,其中 PSS 患者 71 例,SSS 患者 46 例。纳入标准:(1)符合 SS 诊断标准和分型标准;(2)临床资料完整;(3)年龄 18~80 岁;(4)患者及家属知情同意。排除标准:(1)长期应用免疫调节药物者;(2)伴严重系统性疾病者。另外,选取本院同期健康体检者 120 例作为对照组,其中男 37 例、女 83 例,年龄 18~79 岁,平均(45.03±13.27)岁。SS 组和对照组性别及年龄构成情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 试剂与仪器 抗核抗体检测试剂盒(德国欧蒙医学实验诊断股份公司生产,规格:1590-1601-3G),靶抗原包括抗核糖核蛋白抗体(nRNP/Sm)、抗 Sm 抗体(Sm)、抗干燥综合征 A 抗体(SSA)、抗 Ro-52 抗体(Ro-52)、抗干燥综合征 B 抗体(SSB)、抗拓扑异构酶 I 抗体(ScI-70)、抗 PM-Scl 抗体(PM-Scl)、抗细胞质组氨-tRNA 合成酶抗体(Jo-1)、抗着丝点抗体 B(CENPB)、抗增殖细胞核抗原抗体(PCNA)、抗双链 DNA 抗体(ds-DNA)、核小体、组蛋白、核糖体 P 蛋白和抗线粒体 M2 抗体(AMA-M2)。主要检测仪器为 EuRoBlotOne 全自动免疫印迹仪。

1.3 方法 采集上述纳入研究者空腹静脉血 3 mL,室温保存 30 min,3 000 r/min 离心 10 min 后取上清加入缓冲液,1:101 稀释备用,采用欧盟公司 Eu-

RoBlotOne 型全自动免疫印迹仪进行检测。
1.4 统计学处理 数据分析采用 SPSS19.0 软件,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,检验效能采用 logistics 回归分析,若 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 ANAs 检测阳性率分析 除 Sm、PCNA、AMA-M2、PM-Scl 及 Jo-1 外,SS 组其余 10 项结果阳性率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 ANAs 检测阳性率分析[n(%)]				
检测项目	SS 组(n=117)	对照组(n=120)	χ^2	P
nRNP/Sm	20(17.09)	3(2.50)	18.769	<0.001
Sm	5(4.27)	1(0.83)	1.618	0.203
SSA	71(60.68)	2(1.67)	96.807	<0.001
SSB	36(30.77)	0(0)	43.536	<0.001
CENPB	8(6.84)	1(0.83)	4.318	0.038
PCNA	2(1.71)	0(0)	—	0.243
AMA-M2	7(5.98)	2(1.67)	—	0.099
Ro-52	66(56.41)	1(1.83)	90.236	<0.001
Scl-70	5(4.27)	0(0)	—	0.028
PM-Scl	6(5.13)	2(1.67)	—	0.168
Jo-1	0(0)	0(0)	—	1.000
ds-DNA	9(7.69)	2(1.67)	4.860	0.027
核小体	11(9.40)	0(0)	11.831	0.001
组蛋白	12(10.26)	3(2.50)	6.012	0.014
核糖体 P 蛋白	18(15.38)	1(0.83)	17.010	<0.001

注:—表示该项使用 Fisher 精确检验无 χ^2 值

2.2 不同类型 SS 患者 ANAs 检测阳性率分析 117 例 SS 患者中 PSS 占 60.68%(71/117),SSS 占 39.32%(46/117)。ANAs 检测结果显示,PSS 患者的 nRNP/Sm、Sm、AMA-M2、PM-Scl、ds-DNA、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白阳性率均低于 SSS 患者,差异有统计学意义($P<0.05$);两组阳性率排前三位的检测项目均依次为 SSA、Ro-52 和 SSB,两组间三项目检测的阳性率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同类型 SS 患者 ANAs 检测阳性率分析[n(%)]				
检测项目	PSS(n=71)	SSS(n=46)	χ^2	P
nRNP/Sm	7(9.86)	13(28.26)	6.670	0.010
Sm	0(0)	5(10.87)	—	0.008
SSA	43(60.56)	28(60.87)	0.001	0.974
SSB	22(30.99)	14(30.43)	0.004	0.950
CENPB	4(5.63)	3(6.52)	0.041	0.841

续表 2 不同类型 SS 患者 ANAs 检测阳性率分析[n(%)]

检测项目	PSS(n=71)	SSS(n=46)	χ^2	P
PCNA	0(0)	2(4.35)	—	0.153
AMA-M2	1(1.41)	6(13.04)	4.809	0.028
Ro-52	41(57.75)	25(54.35)	0.131	0.717
Scl-70	2(2.82)	3(6.52)	0.250	0.617
PM-Scl	0(0)	6(13.04)	—	0.003
Jo-1	0(0)	0(0)	—	1.000
ds-DNA	2(2.82)	7(15.22)	6.045	0.014
核小体	1(1.41)	10(21.74)	13.546	<0.001
组蛋白	0(0)	12(26.09)	20.639	<0.001
核糖体 P 蛋白	5(7.04)	13(28.26)	9.193	0.000

注：—表示该项使用 Fisher 精确检验无 χ^2 值

2.3 ANAs 各项与 SS 相关性的 logistic 回归分析 nRNP/Sm、SSA、SSB、Ro-52、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白均为 SS 的独立危险因素($P<0.05$),其中 SSA、SSB 及 Ro-52 的相关性极高($P<0.001$),见表 3。

表 3 ANAs 各项与 SS 相关性的 logistics 回归分析						
入选因素	β	SE	χ^2	OR	95%CI	P
nRNP/Sm	0.829	0.271	9.358	2.291	1.347~3.897	0.002
SSA	1.427	0.351	16.529	4.166	2.094~8.289	0.000
SSB	1.526	0.403	14.338	4.600	2.088~10.134	0.000
CENPB	0.452	0.237	3.637	1.571	0.988~2.501	0.057
Ro-52	1.639	0.418	15.375	5.150	2.270~11.685	0.000
Scl-70	0.341	0.245	1.937	1.406	0.870~2.273	0.165
ds-DNA	0.397	0.254	1.968	1.487	0.854~2.590	0.161
核小体	0.724	0.309	5.490	2.063	1.126~3.780	0.020
组蛋白	0.648	0.291	4.959	1.912	1.081~3.382	0.026
核糖体 P 蛋白	0.892	0.362	6.072	2.400	1.200~4.961	0.014

2.4 ANAs 各项与 SS 分型的 logistics 回归分析 nRNP/Sm、Sm、PM-Scl、ds-DNA、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白与 SS 的类型有关($P<0.05$),见表 4。

表 4 ANAs 各项与 SS 分型的 logistics 回归分析						
入选因素	β	SE	χ^2	OR	95%CI	P
nRNP/Sm	0.415	0.208	3.981	1.514	1.007~2.277	0.047
Sm	0.736	0.362	4.134	2.088	1.027~4.244	0.043
AMA-M2	0.439	0.347	1.601	1.551	0.786~3.062	0.207
PM-Scl	0.728	0.316	5.307	2.071	1.115~3.847	0.022
ds-DNA	0.925	0.403	5.268	2.522	1.145~5.556	0.022
核小体	1.342	0.429	9.786	3.827	1.651~8.871	0.002
组蛋白	1.486	0.417	12.699	4.419	1.952~10.007	<0.001
核糖体 P 蛋白	0.904	0.385	5.513	2.469	1.161~5.252	0.019

3 讨 论

SS 患者中女性占 90%,发病高峰年龄为 30~40

岁,也可见于中老年人群。国外的研究显示,普通人群中 SSB 抗体阳性率约为 1/1 000,因而认为 SS 是发病率仅次于类风湿关节炎的自身免疫性疾病,而我国流行病学统计结果发现 SS 患病率为 0.33%~0.77%,稍高于类风湿关节炎的 0.3%~0.4%^[6-7]。SS 的病因与其他自身免疫性疾病大致相同,也是受遗传和环境因素共同诱导的复杂疾病。近年来,随着环境污染加重和生活节奏改变,SS 的发病率呈逐年上升趋势。SS 发病后,活动期和缓解期交替出现,因缺少特效治疗方法,病情迁延难愈,可导致肾功能受损等严重并发症,造成患者残疾甚至死亡。SS 患者临床表现复杂多变,缺少特异性,早期诊断较为困难,治疗容易被延误,因此积极探寻更加合理、有效的检测方法用于 SS 的早期诊断对治疗效果和改善预后均具有重要意义^[8-9]。

ANA 指以机体细胞核相关成分为靶抗原的自身抗体,其常见作用位点包括核酸、组蛋白、磷脂以及各种蛋白酶等物质,以及细胞质或细胞器中的部分成分。因 SS 发病主要是由各种因素导致的自身免疫功能紊乱和自身抗体反应,ANAs 检测作为临床常用靶抗原确认实验,对 SS 等自身免疫性疾病的诊断和鉴别具有重要作用^[10-11]。本研究显示,117 例 SS 患者 nRNP/Sm、SSA、SSB、CENPB、Ro-52、Scl-70、Jo-1、ds-DNA、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白等 10 项 ANAs 检测项目阳性率均显著高于对照组。进一步分析不同类型 SS 患者 ANAs 检测结果发现,PSS 患者 nRNP/Sm、Sm、AMA-M2、PM-Scl、ds-DNA、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白阳性率均显著低于 SSS 患者,其原因可能是因为上述指标在 SSS 患者原发疾病中可出现阳性表达,可在特定情况下用于 PSS 和 SSS 的鉴别诊断。而 SSA、SSB 及 Ro-52 在 117 例 SS 患者中的阳性率分别为 60.68%、30.77%、56.41%,与对照组比较阳性率差异有统计学意义,不同类型的 SS 患者阳性率差异无统计学意义,提示此 3 项指标对 SS 诊断具有高度特异性,与陆欢平等^[12]的研究结果具有一致性。

logistics 回归是医学研究中常用数学模型^[13]。本研究采用 logistics 回归分析了 ANAs 各项检测与 SS 和 SS 分型的相关性,发现 nRNP/Sm、SSA、SSB、Ro-52、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白与 SS 均具有良好的相关性,而且以 SSA、SSB、Ro-52 相关性最为突出,其 OR 值分别为 4.166、4.600 和 5.150。SSA、Ro-52 是由小分子 RAN 及相应蛋白组成的核糖核蛋白颗粒,SSB 为小分子核糖核蛋白颗粒,其中 SSA 和 Ro-52 可在多种自身免疫性疾病发现,其用于 SS 诊断的灵敏度较高,但特异性稍低于 SSB^[3],本研究中 SS 患者 SSB 检测的阳性率仅为 30.77%,也证实了其灵敏度较低而特异性较高的特点。进一步采用 logistics 回归分析研究各项 ANAs 检测指标与不同类型

SS 的相关性,结果显示 nRNP/Sm、Sm、PM-Scl、ds-DNA、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白等指标与 SS 的分类相关,分析原因可能是这些指标在其他免疫性疾病中呈阳性表达,而在 PSS 和 SSS 患者中的表达水平呈现明显差异,从而可有效鉴别 PSS 和 SSS。

4 结 论

综上所述,ANAs 检测 15 项指标中 SSA、SSB 及 Ro-52 与 SS 的相关性极高,nRNP/Sm、Sm、PM-Scl、ds-DNA、核小体、组蛋白及核糖体 P 蛋白诊断 SS 时特异性较差,但在特定情况下与 SS 的类型相关,可为疾病的筛查、分类等方面提供依据。

参考文献

[1] 陈淑珍,马宏星,王程弘,等.改良唾液腺动态显像对干燥综合征的诊断价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2016,36(5):441-444.

[2] 许满秀,钱先.干燥综合征相关性细胞因子[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(2):206-208.

[3] 周易,王艳萍.抗 SSA、抗 SSB、抗 Ro52 抗体在自身免疫性疾病中的临床价值探讨[J].免疫学杂志,2017,33(4):327-331.

[4] 李和军,李频,林顺平,等.抗核抗体谱中阳性的自身抗体数目对狼疮诊断的意义[J].重庆医学,2018,47(2):200-202.

[5] 中华医学会风湿病学分会.干燥综合征诊治指南(草案)

[J].中华风湿病学杂志,2003,7(7):446-448.

[6] BRITO-ZERÓN P, BALDINI C, BOOTSMA H, et al. Sjögren syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2(15): 16047-16067.

[7] 金卫东,俞晓洁,朱键,等.干燥综合征患者血清死亡诱导受体 3 高表达及临床特征相关性研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2010,30(8):765-767.

[8] KIVITY S, ARANGO M T, EHRENFELD M, et al. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: a clinical study and comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2014, 51(3):17-22.

[9] 王立,曾小峰.重视原发性干燥综合征及其并发症的治疗[J].中国实用内科杂志,2017,37(6):477-479.

[10] 刘海英,仲人前.关于建议更新抗核抗体概念的意见[J].中华检验医学杂志,2013,36(8):766-766.

[11] 马华瑜,张兴旺,王平,等.抗核抗体筛查试验与抗核抗体谱检测的相关性分析[J].免疫学杂志,2016,32(8):733-736.

[12] 陆欢平.以口腔症状为主的原发性干燥综合征抗核抗体谱分析[J].实用医学杂志,2018,34(07):1218-1219.

[13] 图尔霍·麦图松,张昌明.贲门癌切除术后围术期死亡原因分析及术后并发症 logistic 回归分析及风险预测模型的建立[J].广东医学,2017,38(15):2331-2335.

(收稿日期:2018-12-26 修回日期:2019-03-28)

(上接第 1852 页)

[2] 杨美荣,刘斌,张国顺,等.唐山地区肝硬化并发上消化道出血的病因及临床特点分析[J].临床肝胆病杂志,2017,33(3):476-478.

[3] QI X, HE C, GUO W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with variceal bleeding in liver cirrhosis: outcomes and predictors in a prospective cohort study[J]. Liver Int, 2016, 36(5):667-676.

[4] 段雪飞.中国《慢性乙型肝炎防治指南(2015 版)》要点解读[J].中华全科医师杂志,2016,15(6):409-412.

[5] 杨发,冯燕霞,马成虎.肝硬化患者血小板参数、凝血功能及 D-二聚体变化与 Child-Pugh 肝功能分级的关系[J].临床消化病杂志,2016,28(6):376-378.

[6] YOUNGWON N, KIM J E, LIM H S, et al. Coagulation proteins influencing global coagulation assays in cirrhosis: hypercoagulability in cirrhosis assessed by thrombomodulin-induced thrombin generation assay[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013:856754.

[7] 付政文.止凝血功能指标在乙肝、肝硬化及肝衰竭患者中的变化规律[J].血栓与止血学,2017,23(4):609-611.

[8] 包英,杨元素,罗丹.止血与凝血指标在乙肝与肝硬化及

肝脏衰竭患者中的改变规律研究[J].中国现代医学杂志,2016,26(8):56-59.

[9] 农远志.肝硬化患者血小板参数、凝血功能及 D-二聚体变化与 Child-Pugh 肝功能分级的关系[J].中国实验诊断学,2017,21(10):1782-1784.

[10] 张宁,孟欣,王聪,等.乙型肝炎肝硬化患者凝血功能检测及其临床分析[J].世界中医药,2017,5(A02):6.

[11] 程宜,严志涵.肝硬化患者血小板相关参数和凝血指标的检测价值研究[J].临床输血与检验,2017,19(6):574-577.

[12] 林秀清,黄智铭,金瑞放,等.不同 Child-Pugh 分级肝硬化患者血小板参数与凝血指标的变化研究[J].中国卫生检验杂志,2018,5(6):686-688.

[13] 朱旭青,严志涵.血小板相关参数和凝血指标对肝硬化患者的诊断价值[J].中西医结合肝病杂志,2018,7(1):43-45.

[14] WANG L, HE F, YUE Z, et al. Techniques and long-term effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on liver cirrhosis-related thrombotic total occlusion of main portal vein[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):10868.

(收稿日期:2019-01-17 修回日期:2019-04-13)