

disease[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 170(2): 194-201.

[6] CHEN Y, WANG B, YAN S, et al. Significant association between MTHFR C677T polymorphism and thyroid cancer risk; evidence from a Meta-analysis[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2014, 18(10): 695-702.

[7] ABU-HASSAN D W, ALHOURI A N, ALTORK N A, et al. MTHFR gene polymorphisms in hypothyroidism and hyperthyroidism among Jordanian females[J]. Arch Endocrinol Metab, 2019, 63(3): 280-287.

[8] YILDIRIM S I, CETINKALP S, KABALAK T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma[J]. Med Princ Pract, 2020, 29(1): 1-5.

[9] YANG B, FAN S, ZHI X, et al. Geographical and ethnic distribution of MTHFR gene polymorphisms and their associations with diseases among Chinese population[J]. Clin Genet, 2017, 92(3): 243-258.

[10] 赵吉生, 盖宝东, 房学东, 等. 食盐碘化前后结节性甲状腺肿临床流行病学变化[J]. 中国地方病防治杂志, 2003, 18(5): 287-288.

[11] NAZKI F H, SAMEER A S, GANAIE B A. Folate; metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases[J]. Gene, 2014, 533(1): 11-20.

[12] 李丹丹, 叶阿里, 甘勇, 等. 北京地区汉族人群 MTHFR C677T 基因多态性分析[J]. 临床检验杂志. 2019, 37(2): 156-160.

[13] VIDUDALA V P. Harpreet wilkhoo. association of the functional polymorphism C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with colorectal, thyroid, breast, ovarian, and cervical cancers[J]. Onkologie, 2011, 34(8): 422-426.

(收稿日期: 2020-09-04 修回日期: 2020-12-27)

• 短篇论著 •

柳州地区 2 863 例成年女性抗核抗体谱的分析研究*

杨金玲, 黄 诚, 陆碧玉, 黄李霜, 黄丽华, 陈大宇[△]

柳州市妇幼保健院医学遗传科/柳州市出生缺陷预防与控制重点实验室, 广西柳州 545001

摘要:目的 探究女性保健机构成年女性抗核抗体谱(ANAs)的检测结果。方法 应用流式荧光免疫法检测 2 863 例成年女性 ANAs, 并对其进行分析。结果 柳州地区成年女性 ANAs 阳性率为 15. 75%; 随着年龄增长, ANAs 阳性率呈逐渐升高趋势, 但 3 个年龄分组 ANAs 阳性率比较, 差异无统计学意义($P>0. 05$)。ANAs 中抗 SSA、RNP 和 dsDNA 抗体阳性率分别为 3. 18%、3. 07% 和 3. 63%, 其余抗核抗体阳性率均在 3. 0% 以下。抗 SSA、SSB、RNP 抗体异常率 $>80\%$, 抗 Scl、Cent B 抗体异常率 $>70\%$, 其余抗核抗体阳性异常率 $<70\%$ 。可疑自身免疫性疾病的 ANAs 阳性率最高, 为 24. 23%, 易栓症、不良妊娠史、复发性流产/习惯性流产、不孕症 ANAs 阳性率高于其他妇科疾病等疾病患者。结论 ANAs 检测可筛查成年女性自身免疫性疾病, 亦可评估免疫因素对成年女性生殖方面的影响, 为临床诊断治疗提供依据。

关键词:成年女性; 抗核抗体谱; 自身抗体; 自身免疫性疾病

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 06. 024

中图法分类号:R446. 6

文章编号:1673-4130(2021)06-0740-04

文献标志码:A

抗核抗体谱(ANAs)包括最常见的自身免疫性抗体, ANAs 中的抗体与细胞核中的大分子物质, 如核糖体、DNA、RNA、组蛋白或这些物质的分子复合物结合, 对机体造成损伤。有研究认为, ANAs 中的各种自身抗体可与核成分结合, 从而影响受精卵细胞的分裂, 导致妊娠失败; 多种妊娠不良事件, 如反复自然流产、不孕、胚胎植入失败与 ANAs 密切相关^[1-3]。ANAs 是诊断和评价自身免疫性疾病预后的重要指标, 而自身免疫性疾病常见于女性, 因此, 对成年女性

进行 ANAs 检测具有重要意义。本文通过流式荧光免疫法检测柳州地区成年女性 ANAs, 并进行结果分析, 以期临床诊断治疗提供依据^[4]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 8 月至 2020 年 2 月在柳州市妇幼保健院就诊的 2 863 例成年女性的血清。按年龄分为 3 个组: 19~30 岁组、 $>30\sim40$ 岁组和 >40 岁组。按疾病类型分为 9 个组: 可疑自身免疫性疾病组、易栓症组、其他不良妊娠疾病组、复发性流产/

* 基金项目: 广西壮族自治区医疗卫生课题资助项目(Z2016546); 柳州市科技重大专项项目(2018AF10501)。

[△] 通信作者, E-mail: Cdsoft@163. com。

本文引用格式: 杨金玲, 黄诚, 陆碧玉, 等. 柳州地区 2 863 例成年女性抗核抗体谱的分析研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 740-

习惯性流产组、不孕症组、月经失调/痛经组、其他妇科疾病组、孕期其他疾病组、其他类型流产组。

1.2 仪器与试剂 流式荧光免疫法采用宙斯公司 AtheNA Multi-Lyte 抗核抗体检测试剂盒,检测仪器为美国 Luminex 公司生产的 Luminex200™ 流式点阵仪。

1.3 方法 受检者空腹采血后分离血清,进行流式荧光免疫法检测。ANAs 包括的项目有:抗 SSA、SSB、Sm、RNP、Scl 70、Jo-1、Cent B、Histone、dsDNA 共 9 种不同抗原 IgG 类抗体及其他抗核抗体^[5]。

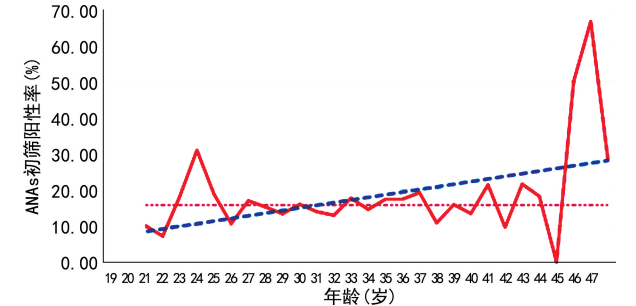
1.4 检测步骤 标本处理后进入 Luminex200™ 流式点阵仪检测 and 数据处理。正常值为 0~<100 U/mL,≥100~<120 U/mL 为灰区,≥120 U/mL 为异常。临床上 ANAs 项目检测值达到灰区值时,就需要密切观察随访,因此,以≥100 U/mL 为筛查阳性切值^[4]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据处理及统计分析,计数资料用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同年龄组间 ANAs 阳性率分析 柳州地区成年女性 ANAs 阳性率为 15.75%,随着年龄增长,ANAs 阳性率呈逐渐升高趋势,ANAs 阳性率在 24 岁与 46~47 岁女性中出现升高趋势,见图 1。3 个年龄组 ANAs 阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.723$, $P=0.423$),见表 1。

2.2 各种抗核抗体阳性率及异常率分析 各种抗核抗体的阳性率有差异,其中抗 SSA、RNP 和 dsDNA 抗体阳性率分别为 3.18%、3.07% 和 3.63%;其他 ANAs 抗体阳性率均<3.00%,抗 Sm 抗体阳性率最低,为 0.07%。抗 SSA、SSB、RNP 抗体异常率均>80.00%,抗 Scl-70、Cent B 抗体异常率均>70.00%,其余 ANAs 抗体异常率<70.00%,其中抗 Sm 抗体异常率最低,为 0.00%。见表 2。



注:虚线表示群体平均筛查阳性率,实线表示各年龄筛查阳性率;短横线表示各年龄筛查阳性率趋势线。

图 1 各年龄 ANAs 阳性率

2.3 ANAs 在疾病中的阳性分布 可疑自身免疫性疾病组的 ANAs 阳性率最高,为 24.23%,与其他组阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。其他类型流产组 ANAs 阳性率(7.80%)最低,与可疑自身免疫性疾病、易栓症、其他不良妊娠疾病、复发性流产/习惯性流产、不孕症、月经失调/痛经组的阳性率差异有统计学意义($P>0.05$)。易栓症、其他不良妊娠疾病、复发性流产/习惯性流产、不孕症、月经失调/痛经组各组间的 ANAs 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);其他妇科疾病、孕期其他疾病和其他类型流产组各组间 ANAs 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。其他妇科疾病组与可疑自身免疫性疾病、易栓症、其他不良妊娠疾病组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。孕期其他疾病组与可疑自身免疫性疾病、易栓症、其他不良妊娠疾病、复发性流产/习惯性流产、不孕症组比较,ANAs 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 不同年龄组间 ANAs 阳性率比较

组别	n	ANAs 阳性(n)	ANAs 阳性率(%)
19~30 岁组	851	133	15.63
>30~40 岁组	1 724	265	15.37
>40 岁组	288	53	18.40
合计	2 863	451	15.75

表 2 各种抗核抗体阳性率及异常率

抗核抗体类型	异常(n)	灰区(n)	总阳性(n)	总阳性率(%)	异常率(%)
SSA	75	16	91	3.18	82.42
SSB	17	4	21	0.73	80.95
Sm	0	2	2	0.07	0.00
RNP	71	17	88	3.07	80.68
Scl-70	19	6	25	0.87	76.00
Jo-1	23	17	40	1.40	57.50
Cent B	33	11	44	1.54	75.00
Histone	1	1	2	0.07	50.00
dsDNA	57	47	104	3.63	54.81
其他抗核抗体	55	27	82	2.86	67.07

表 3 ANAs 在疾病中的阳性分布

组别	n	ANAs 阳性(n)	ANAs 阳性率(%)
可疑自身免疫性疾病	194	47	24.23
易栓症	281	51	18.15 ^a
其他不良妊娠疾病	755	137	18.15 ^a
复发性流产/习惯性流产	212	32	15.09 ^a

续表 3 ANAs 在疾病中的阳性分布

组别	<i>n</i>	ANAs 阳性 (<i>n</i>)	ANAs 阳性率(%)
不孕症	707	104	14.71 ^a
月经失调/痛经	167	23	13.77 ^a
其他妇科疾病	311	37	11.90 ^{abc}
孕期其他疾病	95	9	9.47 ^{abcde}
其他类型流产	141	11	7.80 ^{abcdef}
合计	2 863	451	15.75
χ^2		29.14	
<i>P</i>		<0.001	

注:与可疑自身免疫性疾病组比较,^a*P*<0.05;与易栓症组比较,^b*P*<0.05;与其他不良妊娠疾病组比较,^c*P*<0.05;与复发性流产/习惯性流产组比较,^d*P*<0.05;与不孕症组比较,^e*P*<0.05;与月经失调/痛经组比较,^f*P*<0.05。

3 讨 论

研究表明,与健康女性相比,患有自身免疫性疾病的女性生殖能力下降,新生儿的出生率下降 12%~16%^[6]。导致不孕症和不良妊娠结局常见的原因是自身免疫抗体异常。自身免疫性疾病与不孕、反复流产和体外受精失败密切相关。本研究对成年女性 ANAs 结果进行分析,为临床诊断治疗提供依据。

本研究结果显示,ANAs 的阳性率随年龄增加而逐渐升高,在>40 岁组最高,但各年龄组 ANAs 阳性率差异不明显,与 LI 等^[7]研究结果相同。有研究者认为,ANAs 阳性率与年龄有关^[8],但这与本研究结果不一致。本研究结果显示,柳州地区成年女性 ANAs 阳性率为 15.75%,这与之之前报道的中国人(5.92%)^[9]、日本人(9.50%)^[10]和印度人(2.30%)^[11]的 ANAs 阳性率差异较大,这些差异可能与研究的人群及检测方式等相关。本研究结果提示,各年龄阶段的成年女性均应行 ANAs 检测,其有助于早期诊断并判断疾病的严重程度,早期积极采取治疗措施,对降低并发症及改善预后、提高患者生存质量具有重要意义。

本研究结果显示,成年女性各种抗核抗体阳性率及异常率均不相同,抗 SSA、RNP、dsDNA 抗体检出率均>3.00%,异常率均>50.00%;大部分 ANAs 异常率均达到 50.00%以上;可疑自身免疫性疾病组的 ANAs 阳性率最高,为 24.23%。临床医生根据抗核抗体阳性的类型,结合其他诊断指标和临床症状综合判断,可有针对性地进行治疗。对于达到灰区值但无典型临床症状的病例,要进行定期复查,并随访观察。不同自身免疫性疾病中抗核抗体阳性率情况不同,即不同的抗核抗体阳性可能提示不同的自身免疫性疾

病。如系统性红斑狼中抗 Sm、dsDNA 抗体阳性率均较高;抗 SSA、SSB 抗体阳性多见于干燥综合征;抗 RNP 抗体阳性多提示混合型结缔组织疾病;抗 Scl-70 抗体阳性提示硬皮病的可能等。ANAs 检测是目前临床常用的自身免疫性疾病辅助诊断指标,不同种类自身免疫性疾病可形成特征性的 ANAs^[12-13]。ANAs 检测应用于成年女性人群是非常必要的,因为抗核抗体阳性对自身免疫性疾病具有重要的预警作用,各种抗核抗体阳性率及异常率对自身免疫性疾病的早期诊断、控制、预后有重要意义。

复发性流产指孕妇两次或多次的自发性流产,约 3%的孕妇在妊娠前 28 周可能发生复发性流产^[14]。ANAs 导致妊娠失败的机制仍不清楚,但有研究表明一些流产中涉及患者的免疫机制^[15-16]。在本研究中,不明原因复发性流产女性 ANAs 阳性率为 14.71%。我国有研究报道,自身免疫型复发性流产女性 ANAs 的阳性率为 8%~50%,对照组则为 5%^[17],与本文结果相近。近年来,越来越多的研究开始关注抗核抗体对不良妊娠结局的影响。在 TICCONI 等^[2]的研究中,反复自然流产女性 ANAs 阳性率达 50%;KIKUCHI 等^[18]报道的反复自然流产女性 ANAs 阳性率为 28.7%。本研究提示易栓症、其他不良妊娠疾病、复发性流产/习惯性流产、不孕症、月经失调/痛经组 ANAs 阳性率较高,均高于其他妇科疾病、孕期其他疾病、其他类型流产组的 ANAs 阳性率,可见血清 ANAs 检测可评估免疫因素女性生殖方面的影响。目前有研究结果表明,免疫性不孕、卵巢早衰和移植失败可能与 ANAs 阳性有关,但很少有研究报告体外受精-胚胎移植群体的 ANAs 阳性率^[19-20]。TANIGUCHI 等^[21]研究表明,在进行体外受精-胚胎移植出现不良妊娠结局的人群中,血清 ANAs 阳性率为 25.1%;体外受精-胚胎移植人群中,血清 ANAs 阳性组临床妊娠率低于 ANAs 阴性组,早期流产率高于 ANAs 阴性组,可见 ANAs 阳性可能是体外受精-胚胎移植的负性因素。李颖等^[22]研究指出,因不明原因不孕、子宫内膜异位症、多次人工授精失败、排卵期障碍等原因而进行外受精-胚胎移植的人群中,ANAs 阳性率较对照组高,提示有可能是因为免疫因素导致其不孕。本研究结果显示,其他妇科疾病及孕期其他疾病组中,ANAs 阳性率也大于 5.00%,说明 ANAs 检测对于女性生殖生育评估预测具有重要意义,对这一部分成年女性人群进行 ANAs 筛查也非常必要,可早诊断和早治疗自身免疫性疾病,在一定程度上亦可防治自身免疫性疾病。

综上所述,ANAs 检测可为成年女性自身免疫性

疾病的早期诊断和治疗及自身抗体谱检验信息咨询提供可靠的参考依据,对自身免疫性疾病的早期诊断、控制、预后有重要意义;同时血清 ANAs 检测可评估免疫因素在女性生殖方面的影响,根据不同的抗核抗体类型进行针对性治疗,以期提高临床妊娠率,降低流产率,进而改善妊娠结局。

参考文献

- [1] DIAS J A, OLIVEIRA R D, ABRAO M S. Antinuclear antibodies and endometriosis[J]. Intern J Gynecol Obstetr, 2006, 93(3): 262-263.
- [2] TICCONI C, ROTONDI F, VEGLIA M, et al. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss [J]. Am J Reprod Immunol, 2010, 64(6): 384-392.
- [3] YING Y, ZHONG Y P, ZHOU C Q, et al. Antinuclear antibodies predicts a poor IVF-ET outcome: impaired egg and embryo development and reduced pregnancy rate[J]. Immunol Invest, 2012, 41(5): 458-468.
- [4] 尚晓莹, 于腾, 孙桂荣, 等. 多重微球流式荧光免疫技术检测抗核抗体谱的评价与临床应用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(3): 331-334.
- [5] 武永康, 王兰兰, 蔡蓓, 等. EUROlineScan 分析软件在免疫印迹法检测自身抗体中的应用探讨[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(12): 1615-1617.
- [6] WALLENIUS M, SKOMSVOLL J F, IRGENS L M, et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides[J]. Rheumatology, 2011, 50(6): 1162-1167.
- [7] LI Q Z, DAVID R K, QUAN J X, et al. Risk factors for ANA positivity in healthy persons[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(2): 38-41.
- [8] SELMI C, CERIBELLI A, GENERALI E, et al. Serum antinuclear and extractable nuclear antigen antibody prevalence and associated morbidity and mortality in the general population over 15 years[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(2): 162-166.
- [9] GUO Y P, WANG C G, LIU X, et al. The prevalence of antinuclear antibodies in the general population of China: a cross-sectional study[J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2014, 76(11): 116-119.
- [10] HAYASHI N, KOSHIBA M, NISHIMURA K, et al. Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period [J]. Modern Rheumatol, 2008, 18(2): 153-160.
- [11] MINZ R W, KUMAR Y, ANAND S, et al. Antinuclear antibody positive autoimmune disorders in North India: an appraisal[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(9): 2883-2888.
- [12] CRUMP J A, MORRISSEY A B, NICHOLSON W L, et al. Etiology of severe non-malaria febrile illness in northern Tanzania: a prospective cohort study[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2013, 7(7): e2324.
- [13] KEBEDE T. The etiology of febrile illnesses among febrile patients attending Felegeselam Health Center, Northwest Ethiopia[J]. Am J Biomed Life Sci, 2014, 1(3): 58-63.
- [14] REGAN L, RAI R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2000, 14(5): 839-854.
- [15] EL HACHEM H, CREPAUX V, MAY-PANLOUP P, et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives[J]. Int J Womens Health, 2017, 9(5): 331-345.
- [16] 张欣, 刘效群. 自身抗体致反复种植失败的作用机制及免疫治疗[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(6): 827-831.
- [17] 陈晓湖, 应春妹. 抗核抗体检测在复发性流产患者中的检测价值[J/CD]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5(8): 33-34.
- [18] KIKUCHI K, SHIBAHARA H, HIRANO Y, et al. Antinuclear antibody reduces the pregnancy rate in the first IVF-ET treatment cycle but not the cumulative pregnancy rate without specific medication[J]. Am J Reprod Immunol, 2003, 50(4): 363-367.
- [19] SIMOPOULOU M, KONSTANTINOS S, MAZIOTIS E, et al. The impact of autoantibodies on IVF treatment and outcome: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 892-904.
- [20] ROSA R D, FERRERO S, CIFANI N, et al. In vitro fertilization and autoimmunity: evidence from an observational study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 234(5): 137-142.
- [21] TANIGUCHI F. Results of prednisolone given to improve the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in women with antinuclear antibodies[J]. J Reprod Med, 2005, 50(6): 383-388.
- [22] 李颖, 兰永连, 梁毓, 等. 血清抗核抗体对 IVF-ET 结局的影响研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(5): 129-130.

(收稿日期: 2020-08-02 修回日期: 2020-11-17)