

• 论 著 •

SLE 患者慢性肾病的发生与血清抗核抗体荧光核型模式的相关性分析

胡 冬¹, 庄利东², 陈 刚², 朱华强², 陈 曦^{2△}

1. 九〇三医院医学检验科, 四川绵阳 621700; 2. 电子科技大学医学院
附属绵阳医院·绵阳市中心医院医学检验科, 四川绵阳 621000

摘要:目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清抗核抗体(ANA)荧光核型模式特征与发生慢性肾病的相关性。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 11 月绵阳市中心医院收治的 SLE 患者 796 例作为受试者, 将其分为慢性肾脏病(CKD)组和非 CKD 组, CKD 组再按照预后不同风险程度分为低风险组、中风险组、高风险组和极高风险组 4 组, 分析不同组间受试者荧光核型模式特征和实验室资料, 筛选与 CKD 发生进展相关的特异荧光核型模式。结果 受试者总共检出 ANA 荧光核型模式 13 种, 累计 1 563 次。CKD 组和非 CKD 组间性别和年龄比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 组间肾小球滤过率(eGFR)和尿蛋白/肌酐比值(UACR)测定值、荧光核型叠加数量构成比、滴度构成比和核型类别构成比差异均有统计学意义($P<0.05$); CKD 组核均质型检出频数构成比显著高于非 CKD 组, 而核斑点型、核仁型、致密颗粒型和其他胞浆型显著低于非 CKD 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。全体受试者中检出核均质型的受试者 eGFR 值更低, UACR 更高; CKD 组检出核均质型 UACR 值更高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。CKD 患者按照预后风险高低分为 4 组, 不同风险组间荧光核型叠加数量和核均质型检出构成比差异有统计学意义($P<0.05$), 高风险组和极高风险组核均质型占比显著高于低风险组, 差异有统计学意义($P<0.05$), CKD 预后风险随叠加荧光核型数量和核均质型检出比例增加呈上升趋势。结论 核均质型 SLE 患者更易发生慢性肾病, 且预后更差, SLE 患者慢性肾病的防治宜重视患者抗核抗体荧光核型模式特征的分析。

关键词: 系统性红斑狼疮; 慢性肾脏病; 抗核抗体; 荧光核型特征; 核均质型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.016

中图法分类号: R593.242

文章编号: 1673-4130(2023)21-2636-07

文献标志码: A

Correlation between prognostic risk and serum antinuclear antibody specific fluorescence model in patients with SLE secondary chronic kidney disease

HU Dong¹, ZHUANG Lidong², CHEN Gang², ZHU Huaqiang², CHEN Xi^{2△}

1. Medical Laboratory Department of 903 Hospital, Mianyang, Sichuan 621700, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Mianyang Hospital Affiliated to University of
Electronic Science and Technology of China School of Medicine · Mianyang
Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between the characteristics of serum antinuclear antibodies (ANA) fluorescence model and the prognostic risk of chronic kidney disease in SLE patients. **Methods** A total of 796 SLE patients in Mianyang Central Hospital from January 2019 to November 2022 were selected as subjects, and they were divided into Chronic kidney disease (CKD) group and non CKD group. CKD group was then grouped according to different risk levels of prognosis, including low risk group, medium risk group, high risk group, and extremely high risk group. The characteristics of fluorescent karyotype patterns and laboratory data of subjects in different groups were analyzed, and specific fluorescent karyotype patterns related to the occurrence and progress of CKD were screened. **Results** A total of 13 fluorescent karyotype patterns of ANA were detected by the subjects, with a total of 1 563 times. There was no statistically significant difference in gender and age between the CKD group and the non CKD group ($P>0.05$); the differences in glomerular filtration rate (eGFR) and urinary protein/creatinine ratio (UACR) measurement values, fluorescence karyotype superposition quantity composition ratio, titer composition ratio, and karyotype category composition ratio between groups were statistically significant ($P<0.05$); the frequency composition of nuclear homogeneous type detection in the CKD group was significantly higher than that in the non CKD group, while nuclear

spotted type, nucleolar type, dense granular type, and other cytoplasmic types were significantly lower than those in the non CKD group. Among all subjects, those with nuclear homogeneous type were found to have lower eGFR values and higher UACR; the CKD group detected a higher nuclear homogeneous UACR value, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). CKD patients were divided into four groups based on their prognosis risk. There was a statistically significant difference in the number of fluorescent karyotypes superimposed and the proportion of nuclear homogeneous type detection between different risk groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of nuclear homogeneous type detection in the high-risk and extremely high-risk groups was significantly higher than that in the low-risk group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The prognosis risk of CKD increased with the increase of the number of fluorescent karyotypes superimposed and the proportion of nuclear homogeneous type detection. **Conclusion** Patients with nuclear homogeneous SLE are more likely to develop CKD and have a higher risk of poor prognosis. More attention should be paid to the analysis of the characteristics of antinuclear antibody fluorescence model in the prevention and treatment of CKD in patients with SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; Chronic kidney disease; antinuclear antibody; fluorescence model; nuclear homogeneous

系统性红斑狼疮(SLE)是一种临床表现复杂,常可导致全身多器官和多系统受累的自身免疫性疾病^[1]。肾脏是SLE中最易受累的器官之一,有研究显示30%~80%的SLE患者会发展为狼疮性肾炎(LN)。即使接受积极治疗,仍有10%~30%的LN患者进展到终末期肾病(ESKD)。因此,肾脏受累也是造成SLE患者死亡的主要原因之一^[2-3]。LN若能早期诊断,则可通过积极地干预,阻止或延缓ESKD的发生。目前临床上诊断LN的“金标准”是肾活检,并通过评估肾组织形态变化来区分LN(I~Ⅵ类)的不同阶段,进而决定治疗方案。肾活检的特异度高,但最显著的缺点就是创伤性和不能实现早诊断,临床迫切需要建立早期诊断和指导LN治疗的无创方法或者发掘早期预警标志物^[4]。

抗核抗体(ANA)是以真核细胞各种成分为靶抗原的非器官特异性自身抗体,目前被临床广泛应用于自身免疫性疾病筛选。ANA在患者出现典型临床特征或被确诊之前数年即可检出,其结果不仅对多种自身免疫性疾病的诊疗及病情评估具有重要作用,一些ANA类型也能够预测某些自身免疫性疾病的发展^[5]。2019年欧洲风湿病联盟/美国风湿病学会提出了SLE新的分类标准^[6],将至少一次ANA阳性作为SLE强制进入标准,并推荐以人喉癌细胞(HEp-2细胞)为基质,采用间接免疫荧光法检测外周血中ANA作为参考方法^[7],该方法特异度高,结果易于观察,不仅可以检测到多种核分子抗体,还可以检测到位于细胞质或由有丝分裂细胞表达的抗体,对于阳性结果可同时报告细胞荧光染色的滴度和模型类别。通过ANA荧光核型模式类别初步推断其相对应的特异性自身抗体,可为疾病诊断提供支持证据。

SLE患者进展为LN的过程复杂,其确切的机制

尚不明,现有LN的生理病理研究结果支持SLE患者蛋白尿的出现,蛋白尿是肾小球损伤的结果,SLE患者体内的自身抗原与抗体形成免疫复合物,其与肾小球基底膜结合,沉积于肾脏,造成肾小球滤过率(eGFR)下降,继而出现蛋白尿^[8-9]。本文旨在探讨SLE患者慢性肾脏病(CKD)发生与血清ANA荧光核型模式的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年1月至2022年11月,四川省绵阳市中心医院诊治的SLE患者796例,其中男54例,女742例,年龄16~82岁。纳入标准:(1)符合2012年SLE国际合作组织(SLICC)公布的SLE分类标准,受试者必须满足至少四项诊断标准,其中包括至少一项临床诊断标准和至少一项免疫学诊断标准,或受试者经肾活检证实为LN,伴ANA或抗ds-DNA抗体阳性,即可确诊为SLE;(2)可收集到患者完整的临床资料、实验室资料及重要病程记录;(3)选取时间段内反复就诊的患者抽取SLE确诊时的临床资料和实验室资料。排除标准:(1)合并其他自身免疫性疾病患者,如类风湿性关节炎、系统性硬化症、多发性肌炎、混合性结缔组织疾病、系统性血管炎等;(2)合并恶性肿瘤者;(3)合并其他易致肾损伤疾病,如糖尿病、原发性高血压、泌尿系统感染、药物性肾损害和原发性肾脏疾病的患者。

受试者诊断为CKD标准:任一肾脏损伤指标异常或 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,持续时间 > 3 个月。肾脏损伤指标包含:蛋白尿[尿蛋白/肌酐比值(UACR) $\geq 30 \text{ mg/g}$]、尿沉渣异常、肾小管相关病变、组织学异常、影像学所见结构异常或肾移植史。

1.2 样本采集与处理 (1)血液样本:研究对象禁食

8~12 h,用一次性含分离胶/纤维蛋白酶促凝剂真空采血管(美国 BD 公司)采集空腹静脉血约 5 mL,轻轻颠倒混匀,静置。2 h 内以 3 000 r/min 速度离心 15 min。将血清平分为 2 份,分别用于 ANA 和胱抑素 C(CysC)检测。若当日未能及时检测 ANA,将所分离的血清样本置 2~8 ℃ 冷藏,3 d 内完成检测。(2)尿液样本:受试者血液采集后,30 min 内使用一次性尿液采集管收集中段随机尿至少 5 mL,于 2 h 内完成蛋白尿和肌酐检测。

1.3 实验室检测 (1)血清 ANA 检测:采用间接免疫荧光法检测 ANA IgG 抗体,试剂盒和全自动免疫荧光判读仪由欧蒙医学诊断(中国)有限公司生产。先用 EUOPattern 全自动免疫荧光核型模式及滴度判读系统初筛,再经人工复检判定 ANA 核型和滴度,以荧光滴度大于或等于 1:100 判为阳性,阳性 ANA 核型报告以 2015 年德国德累斯顿会议形成的 ANA 荧光核型模式国际共识为判断标准。(2)CysC 及 eGFR 估算: CysC 采用透射比浊法,试剂盒由四川迈克生物科技股份有限公司生产,在 LST008 型生化分析仪(日本 HITACHI 公司)上测定。估算 eGFR 用本实验室建立的等式进行计算^[10], $eGFR_{CysC}=78.64\times CysC^{-0.964}$ 。(3)UACR:蛋白尿和尿肌酐用西班牙 BioSystems 公司的 A25 全自动特定蛋白分析仪其配套试剂检测,结果用以计算 UACR,公式为 $UACR(mg/g)=蛋白尿(mg/L)/尿肌酐(g/L)$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 R×C 表 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;单向有序分类资料率的比较采用趋势性 χ^2 检验;双向有序分类资料率的比较采用 Goodman-Kruskal Gamma 检验(统计量用 G 表示)。计量资料采用 K-S 法进行正

态性检验,正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 进行描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 进行描述,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验或 Kruskal-Wallis *H* 秩和检验,两两比较采用 Bonferroni 法(即调整 α 水准法)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 受试者实验室检测结果分析 796 例受试者中有 519 例被诊断为 CKD,根据诊断结果将受试者分为 CKD 组($n=519$)和非 CKD 组($n=277$),两组间临床资料统计分析结果显示受试者以女性 SLE 患者为主,占 93.22%(742/796);观察组间性别($Z=-0.653$, $P=0.514$)和年龄($Z=-0.579$, $P=0.563$)差异无统计学意义; eGFR ($Z=-12.818$, $P<0.001$)和 UACR($Z=-20.229$, $P<0.001$)差异有统计学意义。见表 1。

2.2 受试者荧光核型模式特征分析 796 例受试者共检出单一荧光核型 229 例,多核型叠加 567 例,检出不同类别荧光核型模式 13 种,累计 1 563 次,其中细胞核类 7 种 1 195 次(76.46%),细胞质类 3 种 365 次(23.35%),其他类 3 种 3 次(0.19%),结果见表 2。该结果显示:(1)不同组间荧光核型叠加数量构成比差异有统计学意义($\chi^2=29.894$, $P<0.001$),随叠加荧光核型数量增加 CKD 发生比例呈上升趋势;(2)不同组间荧光核型滴度构成比差异有统计学意义($\chi^2=8.521$, $P=0.004$),随荧光滴度增加 CKD 发生比例呈上升趋势;(3)不同组间 ANA 荧光核型类别构成比差异有统计学意义($\chi^2=75.802$, $P<0.001$),CKD 组核均质型检出频数构成比显著高于非 CKD 组($P<0.05$),而核斑点型、核仁型、致密颗粒型和其他胞浆型显著低于非 CKD 组($P<0.05$)。

表 1 受试者实验室检测结果[n/n 或 $M(P_{25}\sim P_{75})$]

项目	总受试者($n=796$)	CKD 组($n=519$)	非 CKD 组($n=271$)	<i>Z</i>	<i>P</i>
性别(男/女)	54/742	33/486	21/256	-0.653	0.514
年龄(岁)	41.00(28.00~49.00)	40.00(27.00~49.00)	42.00(28.00~49.00)	-0.579	0.563
$eGFR_{CysC}(mL\cdot min^{-1}\cdot 1.73 m^{-2})$	75.00(60.20~88.00)	67.40(50.30~81.00)	85.20(75.70~95.80)	-12.818	<0.001
UACR(mg/g)	50.44(9.46~561.77)	268.73(56.64~1 241.12)	8.25(4.07~13.71)	20.229	<0.001

表 2 受试者检出荧光核型模式特征[$n(\%)$]

荧光核型	总受试者($n=796$)	CKD 组($n=519$)	非 CKD 组($n=271$)	χ^2	<i>P</i>
核型数量				29.894	<0.001
单一核型	229(28.77)	126(24.28)*	103(37.18)		
双核型叠加	375(46.98)	239(46.05)	136(49.10)		
三核型叠加	184(23.24)	146(28.13)*	38(13.72)		
四核型叠加	8(1.01)	8(1.54)	0(0.00)		

续表 2 受试者检出荧光核型模式特征[*n*(%)]

荧光核型	总受试者(<i>n</i> = 796)	CKD 组(<i>n</i> = 519)	非 CKD 组(<i>n</i> = 271)	χ^2	<i>P</i>
核型滴度				8.521	0.004
1∶100	724(46.32)	471(43.85)*	253(51.74)		
1∶320	472(30.20)	334(31.10)	138(28.22)		
1∶1 000	285(18.23)	208(19.37)	77(15.75)		
1∶3 200	79(5.05)	58(5.40)	21(4.29)		
≥1∶10 000	3(0.19)	3(0.28)	0(0.00)		
核型类别				75.802	<0.001
核斑点型	702(44.91)	448(41.71)*	254(51.94)		
核均质型	352(22.52)	298(27.75)*	54(11.04)		
核膜型	5(0.32)	3(0.28)	2(0.41)		
核点型	20(1.28)	12(1.12)	8(1.64)		
核仁型	66(4.23)	37(3.45)*	29(5.93)		
致密颗粒型	18(1.15)	5(0.47)*	13(2.66)		
着丝点型	32(2.05)	19(1.77)	13(2.66)		
胞浆颗粒型	355(22.71)	245(22.81)	110(22.49)		
其他胞浆型	10(0.64)	4(0.37)*	6(1.23)		
细胞周期+骨架	3(0.19)	3(0.28)	0(0.00)		

注：与非 CKD 比较，* *P* < 0.05。

2.3 受试者检出核均质型与其他核型 eGFR 和 UACR 检测结果分析比较 352 例受试者检出核均质型，经 K-S 法进行正态性检验，eGFR 和 UACR 测定值呈非正态分布。比较受试者检出和未检出核均质型 eGFR 和 UACR 值，结果显示：检出核均质型的受试者其 eGFR 值更低，UACR 值更高，差异有统计学意义(*P* < 0.001)。见表 3。

表 3 受试者核均质型与其他核型 eGFR 和 UACR 检测结果分析比较[$\bar{x} \pm s$ 或 *M*(*P*₂₅ ~ *P*₇₅)]

项目	eGFR _{CysC}	UACR
总受试者		
核均质型	69.30(53.28~82.60)	298.93(28.47~1 036.47)
其他核型	78.60(65.40~90.90)	17.31(6.85~108.01)
<i>Z</i>	−5.40	−5.40
<i>P</i>	<0.001	<0.001
CKD 组		
核均质型	67.27±18.03	460.30(99.07~1 613.14)
其他核型	65.76±19.86	102.70(36.22~672.23)
<i>F/Z</i>	1.217	−5.369
<i>P</i>	0.271	<0.001
非 CKD		
核均质型	83.95±12.21	7.20(4.49~20.28)
其他核型	87.11±14.15	8.27(4.00~12.80)
<i>F/ZP</i>	1.955	−0.683
<i>P</i>	0.163	0.495

519 例 CKD 患者 eGFR 和 UACR 测定值经 K-S 法检验，eGFR 值呈正态分布，UACR 值为非正态分布。比较 CKD 患者中检出和未检出核均质型 eGFR 和 UACR 值，结果显示：检出核均质型的 CKD 患者 UACR 值更高，差异有统计学意义(*P* < 0.001)，而 eGFR 值差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

277 例非 CKD 患者 eGFR 和 UACR 测定值经 K-S 法检验，eGFR 值呈正态分布，UACR 值为非正态分布。比较非 CKD 患者中检出和未检出核均质型 eGFR 和 UACR 值，结果显示：eGFR 值和 UACR 值差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.4 受试者中 CKD 患者预后风险评估分组 519 例 CKD 患者以 eGFR 联合 UACR 值评估预后风险程度^[11-12]，按照风险高低分为 4 组，低风险组(LR 组)42 例，中风险组(MR 组)161 例，高风险组(HR 组)186 例和极高风险组(VHR 组)130 例。见表 4。

2.5 CKD 患者预后不同风险组间荧光核型特征分析 519 例 CKD 患者共检出单一荧光核型 126 例(24.28%)，多核型叠加 393 例(75.72%)，检出不同类别荧光核型累计 1 074 次，结果显示：(1)不同风险组间荧光核型叠加数量构成比差异有统计学意义(*G* = 0.141, *P* = 0.016)，随叠加荧光核型数量增加 CKD 预后风险呈上升趋势；(2)不同风险组间荧光核型滴度构成比差异无统计学意义(*G* = 0.044, *P* = 0.247)；(3)不同风险组间 ANA 荧光主要核型类别构成比差异有统计学意义(χ^2 = 37.959, *P* < 0.001)，两

两比较,HR 组和 VHR 组核均质型构成比显著高于 LR 组,HR 组核均质型构成比显著高于 MR 组,差异有统计学意义,HR 组核仁型占比显著低于 LR 组。见表 5。

表 4 受试者中 CKD 患者预后风险分组(n)

项目		估算 eGFR (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	UACR			合计
			A1(<30 mg/g)	A2(30~300 mg/g)	A3(≥300 mg/g)	
eGFR(n)	G1	≥90	LR(3)	MR(39)	HR(31)	73
	G2	60~89	LR(39)	MR(98)	HR(113)	250
	G3a	45~59	MR(24)	HR(31)	VHR(38)	93
	G3b	30~44	HR(12)	VHR(13)	VHR(29)	54
	G4	15~29	VHR(2)	VHR(4)	VHR(30)	36
	G5	<15	VHR(0)	VHR(0)	VHR(14)	14
	合计	—	80	185	255	520

注:—表示无数据。

表 5 CKD 患者预后不同风险组荧光核型模式特征[n(%)]

类别	n	LR 组	MR 组	HR 组	VHR 组	G	P
核型叠加数量							
单一核型	126	13(30.95)	50(31.06)	31(16.67)	32(24.62)	0.141	0.016
双核型叠加	239	14(33.33)	80(49.69)	91(48.92)	54(41.53)		
三核型叠加	146	15(35.72)	30(18.63)	61(32.88)	40(30.77)		
四核型叠加	8	0(0.00)	1(0.62)	3(1.61)	4(3.08)		
核型滴度							
1∶100	471	38(44.19)	138(45.39)	184(45.09)	111(40.22)	0.044	0.247
1∶320	334	30(34.88)	89(29.28)	125(30.64)	90(32.61)		
1∶1 000	208	14(16.28)	60(19.74)	75(18.38)	59(21.38)		
1∶3 200	58	4(4.65)	17(5.59)	23(5.64)	14(5.07)		
≥1∶10 000	3	0(0.00)	0(0.00)	1(0.25)	2(0.72)		
核型类别							
核斑点型	448	38(44.19)	144(47.37)	154(37.74)	112(40.58)	37.959	<0.001
核均质型	298	12(13.95)	69(22.70)	135(33.09)*△	82(29.71)*		
核仁型	37	8(9.30)	9(2.96)	9(2.21)*	11(3.99)		
胞浆颗粒型	245	24(27.91)	72(23.68)	84(20.59)	65(24.28)		
其他	46	4(4.65)	10(3.29)	26(6.37)	6(2.17)		

注:与 LR 组比较,*P<0.05;与 MR 组比较,△P<0.05。

3 讨 论

肾脏是 SLE 最易受累的器官之一^[13-14],按照 KDIGO 指南对 CKD 的定义,所有 LN 患者都有 CKD,SLE 患者都是 CKD 的风险人群^[15]。ANA 检测阳性是 SLE 确诊标准之一^[16],间接免疫荧光法为检测 ANA 的参考方法,该方法可报告阳性荧光核型类别和滴度,通过荧光核型类别判断自身抗体种类,荧光滴度的高低估算抗体水平的多少。本研究通过分析 SLE 患者肾损伤指标、ANA 荧光核型和滴度等,发现 SLE 患者中不同 ANA 荧光核型类别、核型叠加数量和滴度高低与 CKD 的发生和预后风险

相关。

ANA 按核内各个分子的性质不同可分为不同性质的自身抗体,如抗 DNA 抗体、抗组蛋白抗体、抗非组蛋白抗体和抗核仁抗体等^[17-18]。不同性质的自身抗体通过抗原抗体反应定位在特定的细胞基质,发生免疫效应,造成器官或组织损伤^[18]。SLE 发展为 LN 的过程,其实是 SLE 患者体内自身抗体介导的免疫复合物与肾小球基底膜结合,沉积于肾脏,随后发生肾脏炎症的过程^[19]。ANA 荧光核型模式反映了不同性质自身抗体在特定细胞基质的相同定位,虽然自身抗体类别和荧光核型模式之间不是一一对应关系^[20-22],

同一种自身抗体可以出现不同类别的荧光核型模式,不同的自身抗体也可出现相同类别的荧光核型模式^[23-24],但间接免疫荧光法检测 ANA,其阳性结果报告的荧光核型模式和荧光滴度,可大致反映体内自身抗体类别和含量,对疾病发生发展具有提示意义。本试验结果发现,受试者 ANA 叠加荧光核型数量越多,荧光滴度越高,发生 CKD 的比例越高,提示受试者体内自身抗体的异质性或类别越复杂,其抗体含量越多,沉积于肾脏的免疫复合物越复杂,所介导的免疫反应可能越活跃,则肾脏受累越严重。

有研究已发现,SLE 患者体内存在 100 多种不同性质的自身抗体,同一种自身抗体还可能多种异质体,但仍无法确定 SLE 患者全部自身抗体的类别,亦无法明确不同类别抗体之间、同一自身抗体不同异质体之间,是否存在对患者组织器官的具体累积伤害效应或协同保护效应。本试验结果亦发现,受试者中 CKD 组与非 CKD 组其荧光核型类别差异有统计学意义,提示核斑点型、核仁型、致密颗粒型和其他胞浆型受试者其肾脏受累程度更轻,而核均质型 SLE 患者更易发生肾脏受累或累积伤害更严重。ANA 检测不同类别荧光核型差异主要表现为:(1)HEp-2 细胞分裂间期细胞着染部位和形态差异;(2)分裂期浓缩染色体是否着染。着染部位及形态差异由靶抗原的类别决定,靶抗原类别不同,发生抗原抗体反应部位不同,产生免疫效应不同,对靶器官造成的累积效应也不同。核斑点型靶抗原来源于核糖核蛋白(Sm、RNP、SS-A、SS-B)、Ku 和细胞周期蛋白(I 型和 II 型)等^[25],核仁型靶抗原来源于 Scl-70、RNA 多聚酶和原纤维蛋白等;核斑点型、核仁型阳性受试者表现出肾受累概率更低且受累更轻,是否此类自身抗体对肾脏累计伤害较小或是否具保护效应,这需要更深入的研究和更多的数据来验证。

本试验中核均质型阳性受试者 eGFR 更低和 UACR 更高,表现出更严重的肾脏受累,更高的 CKD 发病风险。核均质型在 HEp-2 细胞基片上呈现的荧光核型模式特点为:间期细胞核阳性,呈均匀的荧光,分裂期细胞浓缩染色体阳性,荧光更强^[26]。核均质型荧光核型模式特征与对应来源于 DNA、组蛋白和核小体等靶抗原相关,主要相关的自身免疫性疾病包括 SLE、类风湿关节炎和药物性狼疮^[27]等,此类患者体内免疫状态活跃,细胞大多呈异常凋亡状态^[28-29],可释放出大量细胞内容物,这些物质作为靶抗原,被机体免疫系统识别产生对应自身抗体,再与靶抗原结合,沉积于特定部位,作用于靶器官。本试验中核均质型阳性受试者发生更严重肾损伤的原因可能为:核均质型阳性 SLE 可能会产生更多的凋亡核小体,释放出大量的 DNA、RNA 和核糖体等,这些物质在凋亡

过程中免疫活性增强,被体内髓系树突状细胞消化,并以自身抗原形式呈递给 T 细胞,被激活的 T 细胞刺激 B 细胞产生相应抗体,如抗核小体抗体等,同时 T 细胞通过表位扩散诱导产生抗 ds-DNA 抗体和抗组蛋白抗体,形成核小体-自身抗体复合物并进入循环系统,与肾小球基底膜结合,沉积于肾脏,免疫复合物诱导补体活化、发生炎症细胞浸润及释放细胞因子等,导致局部炎症发生,造成肾小球损伤^[30-31]。在抗 ds-DNA 抗体或含 DNA 的免疫复合物刺激下小管间质免疫耐受被打破,发生获得性免疫反应,产生大量的细胞因子,介导小管间质的炎症反应,造成小管间质纤维化及小管的萎缩,发展为肾小管-间质病变,与肾小球损伤并存,加剧肾脏损伤^[32]。

SLE 患者都是 CKD 的风险人群,早期评估 SLE 进展为 CKD 的发生风险尤为重要,本试验结果提示特定的 ANA 荧光核型模式与 SLE 肾损伤相关,ANA 在 SLE 患者出现典型临床特征或被确诊之前数年即可检出,通过 ANA 荧光核型模式对不同风险 SLE 患者做到早期识别,分层管理,或许可以降低 SLE 肾受累进展为 ESRD 的风险。

参考文献

- [1] MORALES E, GALINDO M, TRUJILLO H, et al. Update on lupus nephritis: looking for a new vision[J]. *Nephron*, 2021, 14(5): 1-13.
- [2] YUNG S, YAP D, CHAN T. A review of advances in the understanding of lupus nephritis pathogenesis as a basis for emerging therapies[J]. *F1000 Res*, 2020, 4(9): 905.
- [3] MAGEAU A, TIMSIT J F, PERROZZIELLO A, et al. The burden of chronic kidney disease in systemic lupus erythematosus: a nationwide epidemiologic study[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(7): 733-737.
- [4] TAVARES M B, MELO C, FERNANDES P N, et al. Biomarkers of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome[J]. *J Bras Nefrol*, 2020, 43(1): 20-27.
- [5] HISSARIA P, BROADFOOT A, BAUMGART K W. Revisiting the antinuclear antibody test with emphasis on a new pattern: anti-DFS70 antibody[J]. *Med J Aust*, 2019, 210(2): 69-71.
- [6] ARINGER M. EULAR/ACR classification criteria for SLE[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3S): S14-S17.
- [7] DAMOISEAUX J, ANDRADE L, CARBALLO O G, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(7): 878-889.
- [8] DANILA M I, PONS-ESTEL G J, JIE Z, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009(5): 542-

- 545.
- [9] SALAMA A D, CAPLIN B. Lupus nephritis and chronic kidney disease[J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(9):1303-1304.
- [10] FENG J F, QIU L, ZHANG L, et al. Multicenter study of Creatinine- and/or Cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rates in Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57240.
- [11] LEVEY A S, GANSEVOORT R T, CORESH J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(1):84-104.
- [12] NEUEN B L, WELDEGIORGIS M, HERRINGTON W G, et al. Changes in GFR and albuminuria in routine clinical practice and the risk of kidney disease progression [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(2):350-360.
- [13] CONRAD K, ANDRADE L E C, CHAN E K L, et al. From autoantibody research to standardized diagnostic assays in the management of human diseases-report of the 12th Dresden Symposium on Autoantibodies[J]. *Lupus*, 2016, 25(8):787-796.
- [14] NOZAKI Y. The Network of inflammatory mechanisms in lupus nephritis[J]. *Front Med*, 2020, 7:591724.
- [15] ARINGER M, PETRI M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(6):590-596.
- [16] PISETSKY D S, BOSSUYT X, PIER L. ANA as an entry criterion for the classification of SLE [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(12):102400.
- [17] ZHAO X, WEN Q, QIU Y, et al. Clinical and pathological characteristics of ANA/anti-dsDNA positive patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis[J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41(2):455-462.
- [18] ALSUBKI R, TABASSUM H, ALFAWAZ H, et al. Association between antinuclear antibodies (ANA) patterns and extractable nuclear antigens (ENA) in HEp-2 cells in patients with autoimmune diseases in Riyadh, Saudi Arabia[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2020, 9(2):89-94.
- [19] ERIMAGI A, DANANOVI N. Antinuclear antibodies (ANA) patterns in paraneoplastic cerebellar degeneration during the course of disease and treatment protocols-a case report[J]. *J Transl Autoimmun*, 2020, 31:3.
- [20] PISETSKY D S, LIPSKY P E. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(10):565-579.
- [21] CHOI M. Autoantibodies in SLE: prediction and the P value matrix[J]. *Lupus*, 2019, 28(11):1285-1293.
- [22] CHOI M Y, CUI J, COSTENBADER K, et al. Different indirect immunofluorescence ANA substrate performance in a diagnostic setting of patients with SLE and related disorders: retrospective review and analysis[J]. *Lupus Sci Med*, 2020, 7(1):431.
- [23] GAUDERON A, ROUX-LOMBARD P, SPOERL D. Antinuclear antibodies with a homogeneous and speckled immunofluorescence pattern are associated with lack of cancer while those with a nucleolar pattern with the presence of cancer[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 30(7):165.
- [24] ALSUBKI R, TABASSUM H, ALFAWAZ H, et al. Association between antinuclear antibodies (ANA) patterns and extractable nuclear antigens (ENA) in HEp-2 cells in patients with autoimmune diseases in Riyadh, Saudi Arabia[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2020, 9(2):89-94.
- [25] ZHIYAN L, RUILIN H, ZHENLIN Y, et al. Antinuclear antibodies detection: a comparative study between automated recognition and conventional visual interpretation [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(1):e22619.
- [26] WON D, PARK J, KIM B, et al. Stratification of nuclear homogeneous patterns on HEp-2 cells based on neutrophil nuclear staining[J]. *Chonnam Med J*, 2021, 57(1):51-57.
- [27] CHEN S J, YANG G M, WU P Q, et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: a meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(4):534-543.
- [28] VALENZUELA L, IGLESIAS-JUEZ A, BACHILLER-BAEZA B, et al. Biocide mechanism of highly efficient and stable antimicrobial surfaces based on zinc oxide-reduced graphene oxide photocatalytic coatings[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(36):8294-8304.
- [29] ANDRIANOVA I A, PONOMAREVA A A, MORDAKHANOVA E R, et al. In systemic lupus erythematosus anti-dsDNA antibodies can promote thrombosis through direct platelet activation [J]. *J Autoimmun*, 2020, 107:102355.
- [30] WANG T, MEI Y, LI Z. Research progress on regulatory B cells in systemic lupus erythematosus[J]. *BioMed Res Int*, 2019, 2019(1):1-7.
- [31] FENG Y, YANG M, WU H, et al. The pathological role of B cells in systemic lupus erythematosus: from basic research to clinical[J]. *Autoimmunity*, 2019, 53(2):56-64.
- [32] HOUSIAU F A, THANOU A, MAZUR M, et al. IFN- α kinoid in systemic lupus erythematosus: results from a phase II b, randomised, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 79(3):347-355.