

• 论 著 •

核仁型抗核抗体在自身免疫性疾病中的临床意义*

丁聪聪, 王希, 林芳, 于乐, 陈慧, 董轲[△]
空军军医大学第二附属医院检验科, 陕西西安 710038

摘要:目的 探讨核仁型抗核抗体(ANA)在相关疾病中的临床意义。方法 该研究为回顾性研究,收集 2017 年 1 月至 2022 年 5 月该院就诊患者临床样本 71 780 例,采用间接免疫荧光法检测临床标本的 ANA,统计核仁型 ANA 在临床就诊患者中的阳性率,以及核仁型 ANA 阳性自身免疫性疾病(AID)患者的相关临床信息和实验室特征。结果 在 71 780 例患者 ANA 常规检测中,ANA 阳性的有 16778 例,阳性率为 23.37%。其中核仁型有 1708 例,占有 ANA 常规检测的 2.38%,在 ANA 阳性者中的比例为 10.18%。>20~<50 岁组和 ≥50 岁组中不同性别患者核仁型 ANA 阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$),而 ≤20 岁组中不同性别患者核仁型 ANA 阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不同年龄组女性的核仁型 ANA 阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中以 >20~<50 岁组女性核仁型 ANA 阳性率为最高。不同年龄组男性核仁型 ANA 阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。ANA 阳性率以风湿免疫科患者为最高(70.35%),但核仁型 ANA 阳性主要见于生殖医学中心(12.90%)、呼吸内科(12.40%)及神经内科(11.29%)等科室,且科室间的阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)。1708 例核仁型 ANA 阳性者中,420 例做了 ANA 滴度,包括 34 例 AID 患者,386 例非 AID 患者。核仁阳性滴度在非 AID 患者与 AID 患者之间的差别无统计学意义($P>0.05$)。结论 核仁型是 ANA 阳性者中的常见荧光模式,在 ANA 阳性者中存在性别和年龄差异;核仁型 ANA 阳性率和滴度在不同 AID 疾病中均存在差异。联合其他免疫功能指标检测,有助于早期鉴别诊断 AID。

关键词:核仁型抗核抗体; 间接免疫荧光法; 自身免疫性疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.01.006

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2024)01-0029-05

文献标志码:A

Clinical significance of nucleolar antinuclear antibodies associated with the nucleolar immunofluorescence pattern in autoimmune disease*

DING Congcong, WANG Xi, LIN Fang, YU Le, CHEN Hui, DONG Ke[△]

Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: Objective To explore the clinical significance of nucleolar antinuclear antibodies (ANA) in related diseases. **Methods** This study was a retrospective study. Clinical samples of 71780 patients who visited the hospital from January 2017 to May 2022 were collected. Indirect immunofluorescence was used to detect ANA in clinical samples. Statistical analysis was conducted on the positivity rate of nucleolar ANA in clinical patients, as well as the relevant clinical information and laboratory characteristics of patients with autoimmune diseases (AID) with nucleolar ANA positivity. **Results** Among 71780 patients who underwent routine ANA testing, 16778 were positive for ANA, with a positive rate of 23.37%. Among them, there were 1708 cases of nucleolar type, accounting for 2.38% of all routine ANA tests, and the proportion of ANA positive cases was 10.18%. There was a statistically significant difference in the positive rate of nucleolar ANA between patients of different genders in the >20- <50 year old group and the ≥50 year old group ($P<0.05$), while there was no statistically significant difference in the positive rate of nucleolar ANA between patients of different genders in the ≤20 year old group ($P>0.05$). There was a statistically significant difference in the positivity rate of nucleolar ANA among women of different age groups ($P<0.05$), among them, the highest positive rate of nucleolar ANA was found in women aged between 20 and 50 years old. There was no statistically significant difference in the positive rate of nucleolar ANA among males of different age groups ($P>0.05$). The positivity rate of ANA was the highest among patients in the Department of Rheumatology and Immunology (70.35%), but nucleolar ANA positivity was mainly seen in departments such as Reproductive Medicine Center (12.90%), Respiratory Medicine (12.40%), and Neurology (11.29%), and the difference in positivity

* 基金项目:陕西省自然科学基金计划(2020JM-315);陕西省重点研发计划(2017SF-131)。

作者简介:丁聪聪,女,技师,主要从事临床免疫学方向的研究。△ 通信作者, E-mail: drdongke@163.com。

rates between departments was statistically significant ($P < 0.05$). Out of 1 708 nucleolar ANA positive individuals, 420 underwent ANA titers, including 34 AID patients and 386 non AID patients. There was no statistically significant difference in nucleolus positive titers between non AID patients and AID patients ($P > 0.05$). **Conclusion** The nucleolus type is a common fluorescence pattern in ANA positive individuals, and there are gender and age differences in ANA positive individuals. The positive rate and titer of nucleolar ANA vary among different AID diseases. Combined with other immune function indicators, and it is helpful for early differential diagnosis of AID.

Key words: nucleolar antinuclear antibodies; indirect immunofluorescence method; autoimmune disease

抗核抗体(ANA)是一组将自身各种细胞成分作为靶抗原的自身抗体总称。血液中存在高效价自身抗体是自身免疫性疾病(AID)的特点之一,也是临床确诊 AID 的重要依据,对判断 AID 的活动程度、观察治疗效果、指导临床用药具有重要的临床意义^[1]。目前,间接免疫荧光法(IIF)作为 ANA 临床检测中最为常见的方法,被欧洲自身免疫标准化促进会(EASI)、美国风湿病学会(ACR)等专业学会推荐为 ANA 检测的“金标准”^[2-4]。2014 年国际自身抗体和自身免疫研讨会上,研究者对 ANA HEp-2 细胞间接免疫荧光染色模型命名形成了标准化国际共识^[5],将核仁型 ANA 作为必报荧光模式。然而,目前国内外对于核仁型 ANA 荧光模式的临床报道较少。对此,本研究就核仁型 ANA 的阳性率及其在相关疾病中的临床意义进行了回顾性分析,并探讨了其在 AID 诊断中的价值。

1 资料与方法

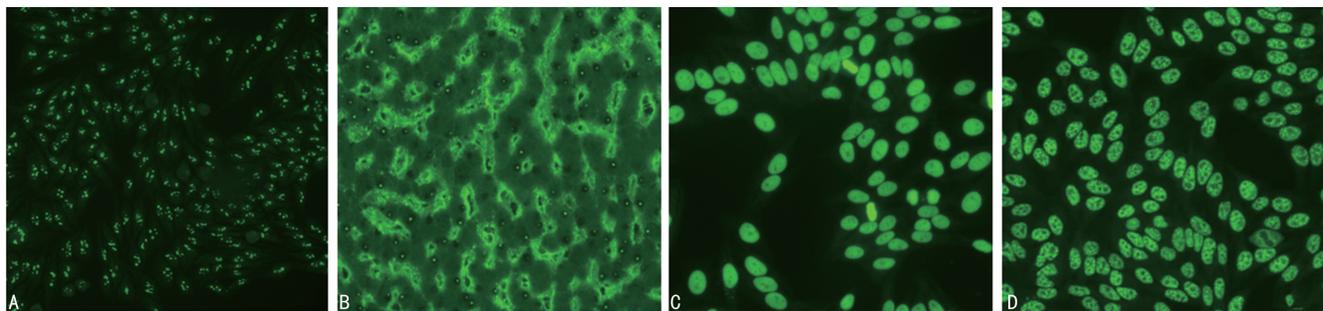
1.1 一般资料 本研究为回顾性研究。选择 2017 年 1 月至 2022 年 5 月本院基本资料较全(性别、年龄、就诊科室、临床诊断等)的门诊和住院的 ANA 常规检测者 71 780 例(排除重复病例),其中男 25 236 例(35.15%),年龄 1~98 岁,平均年龄 51.14 岁;女 46 544 例(64.85%),年龄 1~97 岁,平均年龄 41.66 岁。对核仁型 ANA 阳性的患者,收集相关实验室指

征和临床资料,包括临床诊断、送检科室、ANA 特异性抗体谱、肝肾功能检查结果等。本研究通过本院医学伦理委员会批准(批准文号:TDLL-202207-04 号)。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 ANA 检测 ANA 检测采用德国欧蒙公司的 IIF 样本及载片全自动操作仪,以及配套的间接免疫荧光试剂盒,载片以 HEp-2 细胞和猴肝组织冷冻切片为实验基质。所有荧光显微镜判读结果(ANA 阴阳性、荧光模式、ANA 滴度)初步判读后,由另一位高年资(ANA 检测工作 3 年以上)检验技师进行核对确认。同时分别设置阴、阳性对照用于判断实验的有效性。

1.2.2 核仁型 ANA 阳性的结果判读 (1)HEp-2 细胞:分裂间期细胞核核仁呈均匀荧光,可见弱的细颗粒状荧光;分裂期细胞染色体无荧光,染色体以外的区域呈现细颗粒状荧光,见图 1A。(2)猴肝组织冷冻切片:细胞核呈现弱的细颗粒状或网状荧光,核仁呈现均匀荧光。荧光强度弱于 HEp-2 细胞,见图 1B。(3)与核均质型 ANA 荧光模式鉴别要点:核均质型 ANA 在分裂间期细胞核均匀着染荧光,分裂期细胞染色体荧光增强,见图 1C。(4)与核颗粒型 ANA 荧光模式鉴别要点:核颗粒型 ANA 分裂间期核仁无荧光,核仁周围点状增强荧光,分裂期染色体周围均匀荧光,见图 1D。



注:A 为核仁型 ANA 在 HEp-2 细胞上的荧光染色模式;B 为核仁型 ANA 在猴肝组织上的荧光染色模式;C 为核均质型 ANA 在 HEp-2 细胞上的荧光染色模式;D 为核颗粒型 ANA 在 HEp-2 细胞上的荧光染色模式。

图 1 核仁型、核均质型、核颗粒型 ANA 的免疫荧光染色图($\times 400$)

1.2.3 其他检测 ANA 特异性抗体谱检测采用德国欧蒙医学实验诊断股份公司提供的免疫印迹法(LIA),包括以下 15 种特异性抗体:SS-A、SS-B、双链 DNA(dsDNA)、抗 nRNP/Sm、Sm、核小体(Nukleo-

some)、Ro-52、增殖细胞核抗原(PCNA)、Jo-1、着丝点蛋白 B(CENP B)、组蛋白(Histone)、核糖体(rRNP)、Scl-70、PM-Scl、线粒体-M2(AMA-M2)抗体。

生化试验采用贝克曼 AU5800 全自动生化分析

仪,生化试剂购自上海科华公司。类风湿因子(RF)检测采用德国西门子公司 BNII 全自动特定蛋白仪和配套 RF 试剂。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采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 16 778 例 ANA 阳性者的荧光模式分析 在 71 780 例 ANA 常规检测标本中,ANA 阳性例数为 16 778 例,阳性率为 23.37%。其中,单一荧光模式的有 13 440 例,包括核颗粒型[6 436 例(38.36%)],核均质型[2 728 例(16.26%)],核仁型[1 444 例(8.61%)],核膜型[287 例(1.71%)],核浆点型[708 例(4.21%)],胞浆颗粒型[1 573 例(9.38%)],胞浆纤维型[260 例(1.55%)],胞浆棒环状型[3 例($< 0.01\%$)],分离带型[1 例($< 0.01\%$)];复合荧光模式(两种核型及以上)有 3 338 例(19.90%)。

2.2 ANA 及核仁型 ANA 阳性情况 在 71 780 例 ANA 常规检测标本中,ANA 阳性为 16 778 例,阳性率为 23.37%。其中核仁型 ANA 阳性为 1 708 例,占所有 ANA 常规检测标本的 2.38%(1 708/71 780),在 ANA 阳性者中的比例为 10.18%(1 708/16 778)。16 778 例 ANA 阳性者中不同年龄、性别组间的核仁型 ANA 阳性率比较见表 1。其中, $>20 \sim <50$ 岁组和 ≥ 50 岁组中不同性别间核仁型 ANA 阳性率比较差异均有统计学意义($\chi^2 = 26.18, 43.06, P$ 均 < 0.01), ≤ 20 岁组中不同性别间核仁型 ANA 阳性率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.43, P > 0.05$)。而在不同性别分布中,女性在不同年龄组(≤ 20 岁组、 $>20 \sim <50$ 岁组和 ≥ 50 岁组)间的核仁型 ANA 阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 9.14, P < 0.05$);男性在不同年龄组(≤ 20 岁组、 $>20 \sim <50$ 岁组和 ≥ 50 岁组)间的核仁型 ANA 阳性率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.89, P > 0.05$)。男、女性在不同年龄组中的核仁型 ANA 阳性率均以 $>20 \sim <50$ 岁组为最高。

表 1 16778 例 ANA 阳性者不同性别、年龄组间核仁型 ANA 阳性率比较[%(n/n)]

性别	≤ 20 岁	$>20 \sim <50$ 岁	≥ 50 岁	χ^2	P
男性	10.97(17/155)	14.70(171/1 163)	12.64(448/3 543)	3.89	>0.05
女性	6.11(19/311)	9.69(590/6 091)	8.40(463/5 515)	9.14	<0.05
χ^2	3.43	26.18	43.06		
P	>0.05	<0.01	<0.01		

2.3 ANA 及核仁型 ANA 在不同科室检出情况 ANA 阳性率前 3 位的科室分别为风湿免疫科(70.35%)、感染科(38.87%)和呼吸内科(35.63%)。在不同临床科室的送检者中,核仁型 ANA 阳性率组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 63 760.92, P <$

0.01),以风湿免疫科为最高(6.47%);在不同临床科室 ANA 阳性者中,核仁型 ANA 阳性率以生殖医学中心为最高(12.90%),组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 10 851.06, P < 0.01$)。见表 2。

2.4 核仁型 ANA 阳性在 AID 和非 AID 患者中的滴度分布 1 708 例核仁型 ANA 阳性者中,有 420 例做了 ANA 滴度,包括 34 例 AID 患者(8.09%)和 386 例非 AID 患者(91.91%)。AID 组中有 44.12%核仁型滴度 $\geq 1 : 320$,中位数为 $1 : 100$;其中,系统性 AID 患者中核仁型 ANA 滴度以 $\geq 1 : 320$ 为主,占 50.0%;器官性 AID 患者中核仁型 ANA 滴度以 $1 : 100$ 为主,占 75.0%。而非 AID 组 41.97%核仁型 ANA 滴度为 $1 : 100$,中位数为 $1 : 320$;AID 组与非 AID 组核仁型 ANA 滴度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 不同临床科室组中核仁型 ANA 的阳性分布

科室	n	ANA 阳性 [$n(\%)$]	核仁型 ANA 阳性 [$n(\%), \%$]
风湿免疫科	371	261(70.35)	24(9.20 ^a , 6.47 ^b)
皮肤科	2 108	586(27.80)	49(8.36 ^a , 2.32 ^b)
肾脏内科	6 098	1 515(24.84)	124(8.18 ^a , 2.03 ^b)
感染科	7 008	2 724(38.87)	259(9.51 ^a , 3.70 ^b)
呼吸内科	6 495	2 314(35.63)	287(12.40 ^a , 4.42 ^b)
神经内科	14 262	2 764(19.38)	312(11.29 ^a , 2.19 ^b)
生殖医学中心	20 956	2 861(13.65)	369(12.90 ^a , 1.76 ^b)
其他	14 482	3 753(25.91)	284(7.57 ^a , 1.96 ^b)
合计	71 780	16 778(23.37)	1 708(10.18 ^a , 2.38 ^b)

注:^a指核仁型 ANA 在相应科室 ANA 阳性者中的比例,^b指核仁型 ANA 在相应科室所有患者中的比例。

表 3 核仁型 ANA 阳性者在 AID 组和非 AID 组中的滴度分布[$n(\%)$ 或 n]

疾病	n	核仁型 ANA 滴度		
		$1 : 100$	$1 : 320$	$\geq 1 : 1 000$
AID	34	19(55.88)	5(14.71)	10(29.41)
系统性红斑狼疮	6	2	3	1
类风湿关节炎	3	2	0	1
干燥综合征	3	2	0	1
强直性脊柱炎	3	3	0	0
自身免疫性甲状腺炎	1	1	0	0
自身免疫性肝炎	4	2	0	2
结缔组织病	14	7	2	5
非 AID	386	162(41.97)	118(30.57)	106(27.46)
χ^2		2.47	3.80	0.06
P		>0.05	>0.05	>0.05

2.5 核仁型 ANA 阳性的 AID 患者的临床和实验室特征 34 例核仁型 ANA 阳性的 AID 患者,平均年龄 40.3 岁(中位数 36.5 岁),男女比例为 2.4 : 1(女/男),ANA 特异性抗体谱以 15 项特异性抗体全阴为主(28/34, 82.35%),34 例中有 12 例是复合核型(35.29%),其中核仁型/核均质型 3 例,核仁型/核颗粒型 3 例,核仁型/胞浆颗粒型 4 例,核仁型/胞浆纤维型 2 例。核仁型 ANA 阳性的 34 例 AID 患者中,

有 6 例为抗可溶性抗原(ENA)抗体阳性,其中,抗 SSA 阳性 3 例, Rib. p3 例, M2 1 例。34 例核仁型 ANA 阳性的 AID 患者,存在不同程度的心肺相关疾病、关节痛/关节炎、肝肾功能异常的临床表现,见表 4。

表 4 34 例核仁型阳性的 AID 患者的临床和实验室特征(*n*)

疾病	<i>n</i>	肝功能异常	肾功能异常	RF 阳性	关节炎相关症状	心肺相关疾病
系统性红斑狼疮	6	4	2	1	4	2
类风湿关节炎	3	3	0	1	3	1
干燥综合征	3	1	0	1	1	0
强直性脊柱炎	3	1	0	0	2	0
自身免疫性甲状腺炎	1	0	0	0	0	0
自身免疫性肝炎	4	3	0	0	0	1
结缔组织病	14	7	1	2	9	2
合计	34	19	3	5	19	6

3 讨论

ANA 在大多数 AID 患者中均可呈阳性,如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、混合性结缔组织病、干燥综合征、硬皮病、慢性活动性肝炎,但 ANA 阳性并不一定提示患有 AID,健康老年人也可有低滴度的 ANA。各种 ANA 在不同类别 AID 患者中出现不同组合,可形成各种疾病或疾病亚群的特征性抗体谱。因此,总的 ANA 检测在临床诊断与鉴别诊断中是一个极为重要的筛查试验,ANA 阳性者进一步接受各亚类 ANA 抗体检测对明确诊断、临床分型、病情观察、预后及治疗评价都具有重要意义^[6]。

针对 IIF 检测 ANA 这一“金标准”,2014 年第 12 届自身抗体和自身免疫国际研讨会期间达成了荧光模型国际共识(ICAP),提出了关于 ANA 荧光模式标准化分类、命名的第 1 个国际共识^[7]。2019 年 ICAP 明确了 IIF 检测 ANA 不同荧光模式的临床相关性^[8]。典型的核仁型荧光模式被描述为分裂间期细胞核可见弱的细颗粒状荧光,核仁呈均匀荧光;分裂期细胞染色体无荧光,染色体以外的区域呈现细颗粒状荧光。

在本研究中,71 780 例 ANA 常规检测者中核仁型 ANA 阳性率为 2.38%,核仁型作为 ANA 阳性众多荧光模式中的一种,在 16 778 例 ANA 阳性者中的比例为 10.18%,而周仁芳等^[9]报道,致密细斑点型(DFS)在 ANA 阳性者中比例为 8.79%,这也能说明核仁型是 ANA 阳性者中常见的荧光模式之一。本研究中,男性 ANA 阳性率为 19.26%,女性 ANA 阳性率为 25.60%,与此前研究分析健康人群男性女性 ANA 阳性率差异的结果基本一致^[10]。而在 ANA 阳性人群中,男、女性核仁型 ANA 阳性率分别为 13.08%、9.00%($P < 0.05$),虽然女性总体 ANA 阳

性率较高,但核仁型 ANA 阳性率男性较高的原因可能与激素水平、免疫状态有关,然而目前国内外鲜见相关文献报道这方面的机制,有待后续研究进一步探索。

本研究结果显示,女性在 ≤ 20 岁组、 $> 20 \sim < 50$ 岁组和 ≥ 50 岁组中核仁型 ANA 阳性率分别为 6.11%、9.49%、8.40%,在 $> 20 \sim < 50$ 岁组中最高($P < 0.05$),核仁型 ANA 阳性率与雌激素变化幅度存在一定联系,分析可能与激素抗原表位表达及受体数量发生变化有关,导致机体免疫系统识别功能发生障碍,这一结果与有关文献报道基本相符^[10-11]。上述结果表明 ANA 阳性者核型的不同可能与性别和年龄有关,具体机制尚待研究。

在不同临床科室送检者中,虽然 ANA 阳性率以风湿免疫科最高,但核仁型 ANA 阳性主要以呼吸内科、神经内科、生殖医学中心等非风湿免疫科为主,且组间差异有统计学意义($P < 0.01$),表明 ANA 阳性者除常见的核型(如核均质型、核颗粒型及胞浆型等)外,还可出现核仁型及其他核型,这可能与近些年扩大 ANA 检测的临床应用有一定的关系。而核仁型作为近年来阳性率较高的 ANA 核型,在非风湿免疫科的患者中出现较多,提示核仁型 ANA 可能是 AID 的非特异性自身抗体。值得关注的是,本次回顾性研究中,ANA 阳性者中核仁型 ANA 阳性率最高的科室是生殖医学中心(12.90%),此前 TICCONI 等^[12]发现,ANA 在鉴别潜在的免疫异常的复发性妊娠损失(RPL)患者方面具有一定的价值。类似地,孙思等^[13]的研究也证实了不明原因复发性妊娠损失(URPL)患者的预后与 ANA 阳性滴度有关。虽然目前还没有完全明确 RPL 与 ANA 相关性的机制,但也为临床诊疗提供了一个有参考意义的实验室指标。

本研究中,进行 ANA 滴度试验的 420 例核仁型 ANA 阳性者以患非 AID 为主,占 91.90%,主要包括慢性肾病、慢性病毒性肝炎、系统性硬化症、重症肌无力等多种疾病;而 AID 患者仅有 34 例,占 8.10%,主要包括结缔组织病患者 14 例、系统性红斑狼疮 6 例、干燥综合征 3 例和类风湿关节炎 3 例等。因此,ANA 虽然是 AID 的特征性血清学标志,特别是在如系统性红斑狼疮中可作为疾病诊断的指标,但是荧光模式结果为核仁型 ANA 阳性主要出现在非 AID 患者中,提示荧光模式结果为核仁型 ANA 可能是 AID 的非特异性自身抗体,也表明在目前无数字成像系统自动判读鉴别核仁型 ANA 的情况下,如何正确快速地鉴别核仁型的荧光模式,是临床实验室亟待解决的问题^[14]。正确快速地鉴别 ANA 的荧光模式,有助于更好地服务临床,减轻对 AID 患者的伤害,为临床提供积极的辅助^[15-16]。

另外,核仁型阳性滴度 1:320 在非 AID 患者中的阳性率高于 AID 者;核仁型阳性滴度 1:100 在 AID 患者中的阳性率高于非 AID 者;说明在非 AID 和 AID 患者中核仁型阳性滴度存在不同的滴度分布。

核仁型 ANA 阳性的 34 例 AID 患者存在不同程度的心肺相关疾病、关节痛/关节炎、肝功能异常、RF、ANA 特异性抗体谱等临床表现和实验室特征,而最具特征的是 ANA 特异性抗体谱中的 15 项特异性抗体大多为阴性(28/34, 82.35%)。有文献报道,含核仁型 ANA 的血清中常见的抗 ENA 抗体为抗 SSA、抗 SSB、抗 Scl-70 抗体,占抗 ENA 抗体阳性总数的 90.29%^[17],而在本研究核仁型 ANA 阳性的 34 例 AID 患者中,有 6 例为抗 ENA 抗体阳性,其中,SSA 阳性 3 例,Rib. p3 例,M2 1 例,没有发现文献中常见的抗 Scl-70 抗体和 PM-scl^[18-20],分析可能与样本纳入范围及地域差异有关。

临床就诊患者中核仁型 ANA 的阳性率在不同年龄、性别组间存在差异,不同类别 AID 疾病中核仁型 ANA 阳性率和滴度均存在差异。此外,ANA 阳性患者核型呈现多样性,特别是某些特殊核型(如核仁型)对 AID 的诊断具有重要临床意义,但仅根据核型来判断 AID 则有一定的片面性^[21-23]。在分析结果时,应结合以下因素考虑:年龄、性别,效价的增长和波动情况,其他免疫学指标(如 IgG、IgA、IgM 和补体等)有无增高,病损部位有无淋巴细胞浸润和免疫复合物沉积,对免疫抑制剂治疗的反应,有无家族史,以及红细胞沉降率有无加快等。

参考文献

- VERMEERSCH P, BOSSUYT X. Prevalence and clinical significance of rare antinuclear antibody patterns[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(10):998-1003.
- MERONI P L, SCHUR P H. ANA screening: an old test with new recommendations[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8):1420-1422.
- AGMON-LEVIN N, DAMOISEAUX J, KALLENBERG C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1):17-23.
- 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会. 抗核抗体检测的临床应用专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(4):275-280.
- 胡朝军, 周仁芳, 张蜀澜, 等. 抗核抗体 HEp-2 细胞间接免疫荧光模型及其结果报告方式国际共识解读[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(11):804-810.
- DAMOISEAUX J, ANDRADEL E, FRITZLER M J, et al. Autoantibodies 2015: from diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(6):555-563.
- CHAN E K, DAMOISEAUX J, CARBALLO O G, et al. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015[J]. *Front Immunol*, 2015, 6:412.
- 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):879-889.
- 周仁芳, 曾爱平, 陈瑛, 等. 致密细斑点型抗核抗体在自身免疫性疾病中的临床意义[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(3):173-177.
- 郭亚平, 王春光, 刘欣, 等. 健康体检人群不同性别抗核抗体随年龄分布规律探讨[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2014, 34(3):212-215.
- 郑佳, 李子安, 阿祥仁. 体检人群自身抗体检测结果分析及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(19):2412-2415.
- 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.
- SUN S, LI C, KOU X, et al. Association of prednisone and antinuclear antibodies with pregnancy outcomes in women with unexplained recurrent pregnancy loss[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 154(3):492-499.
- MARIZ H A, SATO E I, BARBOSA S H, et al. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(1):191-200.
- 周仁芳, 胡朝军, 李永哲. 抗核抗体的标准化和临床正确应用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2016, 10(4):385-389.
- ABELES A M, ABELES M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result[J]. *Am J Med*, 2013, 126(4):342-348.
- 曾耀, 李一荣, 胡丽华. 核仁型抗核抗体 ENA 抗体谱分析[J]. *临床检验杂志*, 2009, 27(2):99.
- MECOLI C A, ADLER B L, YANG Q, et al. Cancer in systemic sclerosis: analysis of antibodies against components of the Th/To complex[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(2):315-323.
- MECOLI C A, GUTIERREZ-ALAMILLO L, YANG Q, et al. PM-Scl and Th/To in systemic sclerosis: a comparison of different autoantibody assays[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(7):2763-2769.
- 杨海, 梁宗夏, 张慧娟, 等. 抗 Scl-70 抗体检测与临床应用[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(4):533-534.
- 武永康, 张乃丹, 翟建昭. 自身抗体检测现状及展望[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(11):1368-1373.
- VAN DER P P, BAKKER-JONGES L E, KUIJPERS J H, et al. Analytical and clinical comparison of two fully automated immunoassay systems for the detection of autoantibodies to extractable nuclear antigens[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476:154-159.
- 曾俊祥, 潘秀军, 沈立松. 自身免疫性疾病实验室诊断现状及趋势[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(9):717-722.