

11578 例自身抗体检测结果及临床分析

罗雯斌 姚燕珍 于 倩

摘 要 **目的** 分析浙江省舟山海岛地区抗核抗体和抗核抗体谱阳性分布趋势,及其在就诊人群中的诊断价值。**方法** 分别用间接免疫荧光法(IIF)和线性免疫印迹法(LIA)检测抗核抗体。资料分布的比较采用 χ^2 检验。**结果** 抗核抗体(ANA)阳性患者总阳性率为16.3%(1886/11578),女性阳性率(20.6%,431/6955)高于男性(9.8%,5/4623),差异有统计学意义($\chi^2 = 236.7, P < 0.05$)。21~40岁组阳性率(1.5%,38/2036)显著高于其他年龄组,差异有统计学意义($\chi^2 = 115.8, P < 0.05$)。抗核抗体谱阳性患者2722例,阳性率为23.5%。抗核抗体谱中抗SS-A、抗Ro-52、抗着丝点抗体的阳性率最高,分别为31.7%、28.4%和8.3%。女性抗U1-nRNP、抗核糖体P蛋白、抗dsDNA等抗体的阳性率明显高于男性($P < 0.05$)。不同年龄组的抗核抗体谱阳性率分析结果显示抗U1-nRNP、抗Sm、抗核糖体P蛋白等抗体的阳性率差异具有统计学意义($P < 0.05$)。263例不同自身免疫性疾病组中抗核抗体谱阳性率的分析显示RA、SLE、SS、MCTD、PBC组阳性率最高的自身抗体分别是抗Ro-52抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗U1-nRNP抗体和抗M-2抗体。**结论** 舟山海岛地区就诊人群中自身免疫性疾病好发于中年女性,在临床检测中应采用多种自身抗体的联合检测,以提高自身免疫性疾病的诊断率。

关键词 自身免疫性疾病 抗核抗体 抗核抗体谱

[中图分类号] R446

[文献标识码] A

Retrospective Analysis of Anti-nuclear Antibodies Detection in 11578 Patients. Luo Wenbin, Yao Yanzhen, Yu Qian. Zhoushan Hospital, Zhejiang 316000, China

Abstract **Objective** To review the results of anti-nuclear antibodies (ANA) and explore the diagnose value for patients with related diseases. **Methods** Indirect immunofluorescence (IIF) and line immunoassay (LIA) methods were used to detect ANA and specific ANA spectrum respectively. Chi square test was applied to analyse the distributed data. **Results** The positive rate of whole patients was 16.3% (1886/11578). The positive rate of female patients (20.6%, 431/6955) was significantly higher than the male patients (9.8%, 5/4623) ($\chi^2 = 236.7, P < 0.05$). The positive rate in 21~40 age group was significantly higher than the other age groups ($\chi^2 = 115.8, P < 0.05$). On the other hand, 2722 cases got positive results in ANA-LIA tests, which gave a positive rate of 23.5%. Data in this study showed that higher positive rates found in all patients were anti-SS-A antibodies (31.7%), anti-Ro-52 antibodies (28.4%) and anti-centromere antibodies (8.3%). The positive rates of antibodies such as anti-U1-nRNP, anti-ribosomal P protein, anti-dsDNA in females were significantly higher than in males ($P < 0.05$). The positive rates of ANA-LIA tests such as anti-U1-nRNP, anti-SM, anti-ribosomal P protein in all age groups were significantly different than each other ($P < 0.05$). The highest positive rates in 263 patients above with RA, SLE, SS, MCTD, PBC were antibodies against to Ro52, SS-A, SS-B, U1-nRNP and mitochondrial M2 respectively. **Conclusion** In patients of Zhoushan islands, middle-aged women face higher risk of developing autoimmune diseases. It is necessary to diagnose the autoimmune diseases by joint detection of lots of antibodies.

Key words Autoimmune disease; Anti-nuclear antibody; ANA profile

自身抗体是指针对自身组织、器官、细胞及细胞成分的抗体,是自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)的重要标志^[1]。其中,抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)是当今自身免疫性疾病检测中最重要和最实用的。除了常用的间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence, IIF)检测ANA,还可通过线

性免疫印迹法(line immunoassay, LIA)检测针对特定靶抗原的特异性抗核抗体谱。在临床实践中,推荐使用IIF法检测ANA用于自身免疫性疾病筛查,而抗核抗体谱检测则作为靶抗原确认实验,辅助进行自身免疫性疾病的鉴别诊断以及判断疗效和预后等。为深入了解自身抗体在舟山海岛地区的分布趋势和特点,从而更好地在舟山海岛地区开展自身抗体检测,本研究对11578例临床标本的ANA和ANA谱的检测结果进行了回顾性分析。

作者单位:316000 浙江省舟山医院检验中心

通讯作者:罗雯斌,电子信箱:lwbfs@163.com

资料与方法

1. 资料:自 2012 年 5 月~2013 年 10 月在浙江省舟山医院就诊的门诊及住院患者 11578 例,其中门诊患者 3689 例,住院患者 7889 例,所有患者中男性 4623 例,患者年龄 2~100 岁(48.5 ± 17.6 岁),女性 6955 例,患者年龄 5~93 岁(45.3 ± 19.6 岁),其中 ≤ 20 岁的 746 例,21~40 岁的 2036 例,41~60 岁的 5057 例, ≥ 61 岁的 3739 例。11578 例就诊患者经医院临床明确诊断(符合美国风湿病学会的诊断标准)为自身免疫性疾病患者的有 263 例,包括类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)85 例,系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)63 例,干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)58 例,混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD)31 例,原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)26 例。患者均使用上海康依医疗器械有限公司分离胶+促凝剂真空采血管,采 4ml 静脉血分离血清。

2. 试剂与方法:(1)试剂和仪器:抗核抗体(ANA)用间接免疫荧光法(IIF)检测,使用欧蒙公司试剂盒;抗核抗体谱用线性免疫印迹法(LIA)检测,使用欧蒙公司抗核抗体谱(IgG)检测试剂盒(欧蒙印迹法)。免疫印迹仪购自欧蒙公司 EUROBlotMaster II,荧光显微镜购自欧蒙公司 EUROStar III Plus。(2)方法:间接免疫荧光法检测 ANA,抗体效价 $\geq 1:100$ 即视为 ANA-IIF 检测阳性。线性免疫印迹法检测抗核抗体谱,只要有一种抗体阳性,即视为 ANA-LIA 检测阳性。

3. 统计学方法:用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,分布资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 11578 例患者的 ANA 总体阳性率:在 11578 例患者中,IIF 检测的 ANA 阳性患者为 1886 例,阳性率为 16.3%。其中 IIF 检测的男性 ANA 阳性患者 455 例,阳性率 9.8%(455/4623),女性患者 1431 例,阳性率为 20.6%(1431/6955),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 236.7, P < 0.05$)。

2. IIF 检测的 ANA 阳性患者在不同年龄组中的分布情况:年龄 ≤ 20 岁组 62 例,阳性率 8.3%(62/746);21~40 岁组 438 例,阳性率 21.5%(438/2036);41~60 岁组 903 例,阳性率 17.9%(903/5057); ≥ 61 岁组 483 例,阳性率 12.9%(483/3739)。21~40 岁组分别高于 41~60 岁组、 ≥ 61 岁组、 ≤ 20 岁组,差异有统计学意义($\chi^2 = 12.66, P < 0.01; \chi^2 = 72.65, P < 0.05; \chi^2 = 64.54, P < 0.05$);41~60 岁组分别高于 ≥ 61 岁组、 ≤ 20 岁组,差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 39.50, P < 0.01; \chi^2 = 42.73, P < 0.05$); ≥ 61 岁组高于 ≤ 20 岁组,差异有统计学意义($\chi^2 = 12.37, P < 0.01$)。

3. 特异性抗核抗体的阳性率分布趋势:在 11578

例患者中,抗核抗体谱检测阳性患者为 2722 例,阳性率为 23.5%。15 种特异性抗核抗体的阳性例数及阳性率分布如图 1 所示。结果显示,15 种特异性抗核抗体在人群中的阳性率有差异,其中抗 SS-A、抗 Ro-52、抗着丝点抗体的阳性率最高,分别为 31.7%、28.4% 和 8.3%。抗 Jo-1 抗体的阳性率最低,为 0.44%。

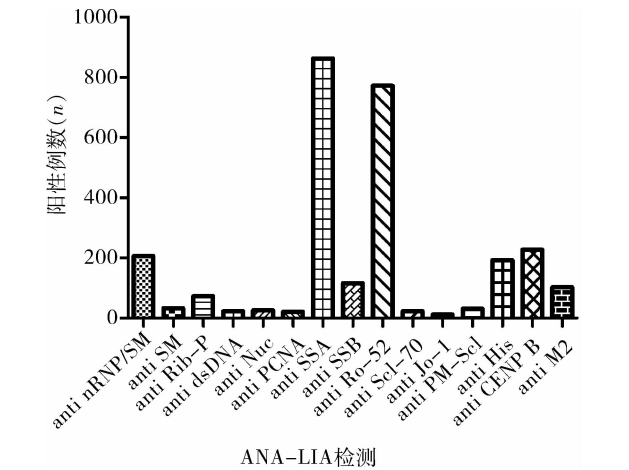


图 1 抗核抗体谱阳性例数分布

4. 不同性别的抗核抗体谱阳性率分析:抗 U1-nRNP、抗核糖体 P 蛋白、抗 dsDNA、抗核小体、抗 SS-A、抗 SS-B、抗 Ro-52、抗组蛋白、抗着丝点、抗 M-2 抗体在女性中的阳性率明显高于男性($P < 0.05$),而抗 Sm、抗 PCNA、抗 Scl-70、抗 Jo-1、抗 PM-Scl 抗体的阳性率在不同性别中差别不明显($P > 0.05$)。

表 1 不同性别组抗核抗体谱阳性率

检测项目	阳性率[n(%)]		χ^2	P
	男性	女性		
anti nRNP/SM	56(1.2)	150(2.1)	14.20	<0.05
anti SM	9(0.2)	24(0.3)	2.21	>0.05
anti Rib-P	25(0.5)	47(0.7)	11.02	<0.05
anti dsDNA	5(0.1)	18(0.3)	9.37	<0.05
anti Nuc	6(0.1)	20(0.3)	11.29	<0.05
anti PCNA	8(0.2)	13(0.2)	0.03	>0.05
anti SSA	165(3.6)	698(10.0)	168.36	<0.05
anti SSB	21(0.5)	95(1.4)	35.61	<0.05
anti Ro-52	119(2.6)	653(9.4)	207.25	<0.05
anti Scl-70	9(0.2)	14(0.2)	0.01	>0.05
anti Jo-1	5(0.1)	7(0.1)	0.02	>0.05
anti PM-Scl	12(0.3)	19(0.3)	0.02	>0.05
anti His	38(0.8)	185(2.7)	49.66	<0.05
anti CENP B	49(1.1)	178(2.6)	32.48	<0.05
anti M-2	23(0.5)	80(1.2)	13.42	<0.05

5. 不同年龄组别的抗核抗体谱阳性率分析:抗 U1 - nRNP、抗 Sm、抗核糖体 P 蛋白、抗 dsDNA、抗核小体、抗 SS - A、抗 SS - B、抗 Ro - 52、抗 Scl - 70、抗组蛋白、抗着丝点、抗 M - 2 抗体在不同年龄组中的

阳性率差异具有统计学意义($P < 0.05$),而抗 PCNA、抗 Jo - 1、抗 PM - Scl 抗体在不同年龄组别中的阳性率差别不明显($P > 0.05$)。

表 2 不同年龄组抗核抗体谱阳性率

检测项目	阳性率[$n(\%)$]				χ^2	P
	≤20 岁	21 ~ 40 岁	41 ~ 60 岁	≥61 岁		
anti nRNP/SM	10(1.3)	61(3.0) **	96(1.9) * #	42(1.1) ##▲	27.25	<0.05
anti SM	2(0.3)	13(0.6)	13(0.3) #	4(0.1) ##	13.65	<0.05
anti Rib - P	4(0.5)	22(1.1)	34(0.7)	11(0.3) ##	13.90	<0.05
anti dsDNA	4(0.5)	12(0.6)	5(0.1) #	2(0.1) #	26.48	<0.05
anti Nuc	4(0.5)	12(0.6)	7(0.1) * #	3(0.1) * #	20.48	<0.05
anti PCNA	2(0.3)	6(0.3)	9(0.2)	6(0.2)	1.51	>0.05
anti SSA	76(10.2)	337(16.6) **	295(5.8) ** ##	163(4.4) ** ##	320.74	<0.05
anti SSB	7(0.9)	40(2.0) **	51(1.0)	18(0.5) * #	29.27	<0.05
anti Ro - 52	81(10.9)	238(11.7)	324(6.4) ** #	129(3.5) ** ##▲	166.30	<0.05
anti Scl - 70	2(0.3)	11(0.5)	8(0.2)	1(0.1) #	18.93	<0.05
anti Jo - 1	1(0.1)	3(0.1)	5(0.1)	4(0.1)	0.35	>0.05
anti PM - Scl	2(0.3)	10(0.5)	13(0.3)	6(0.2)	5.38	>0.05
anti His	8(0.1)	56(2.8) **	78(1.5) #	51(1.4) #	18.76	<0.05
anti CENP B	8(1.0)	76(3.7) **	89(1.8) #	54(1.4) #▲	42.58	<0.05
anti M - 2	3(0.4)	33(1.6) **	38(0.8)	19(0.5) #	22.84	<0.05

同一检测项目中,和≤20 岁组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;和 21 ~ 40 岁组相比,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$;和 41 ~ 60 岁组相比,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$

6. 不同自身免疫性疾病中抗核抗体阳性率分析:RA 中抗 Ro - 52 和抗 SS - A 抗体的阳性率较高,分别为 38.8% 和 24.7%;SLE 中抗 SS - A、抗 Ro - 52、抗 U1 - nRNP 抗体阳性率较高,分别为 73.0%、59.0%、38.1%;SS 中抗 SS - A、抗 Ro - 52、抗 SS - B

抗体为主要的抗体,阳性率分别为 88.0%、69.0%、53.4%;在 MCTD 中抗 U1 - nRNP 抗体是主要的抗体,87.1% 的患者出现阳性;而抗 M - 2 抗体是 PBC 中最主要的抗体,阳性率为 65.4%。

表 4 263 例自身免疫疾病患者的抗核抗体谱阳性率对比

检测项目	阳性率[$n(\%)$]				
	RA 组($n = 85$)	SLE 组($n = 63$)	SS 组($n = 58$)	MCTD 组($n = 31$)	PBC 组($n = 26$)
anti nRNP/SM	5(5.9)	24(38.1)	11(19.0)	27(87.1)	0(0.0)
anti SM	2(2.4)	14(22.2)	0(0.0)	3(9.7)	1(3.8)
anti Rib - P	0(0.0)	16(25.4)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)
anti dsDNA	0(0.0)	17(27.0)	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)
anti Nuc	0(0.0)	17(27.0)	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)
anti PCNA	1(1.2)	0(0.0)	1(1.7)	2(6.5)	1(3.8)
anti SSA	21(24.7)	46(73.0)	51(88.0)	18(58.1)	4(15.4)
anti SSB	3(3.5)	11(17.5)	31(53.4)	3(9.7)	1(3.8)
anti Ro - 52	33(38.8)	37(59.0)	40(69.0)	12(38.7)	11(42.3)
anti Scl - 70	3(3.5)	1(1.6)	0(0.0)	3(9.7)	0(0.0)
anti Jo - 1	0(0.0)	1(1.6)	1(1.7)	0(0.0)	1(3.8)
anti PM - Scl	3(3.5)	3(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
anti His	6(7.1)	10(15.9)	5(8.6)	4(12.9)	2(7.7)
anti CENP B	7(8.2)	3(4.8)	8(13.8)	4(12.9)	4(15.4)
anti M - 2	6(7.1)	9(14.3)	9(15.5)	6(19.4)	17(65.4)

讨 论

本研究对 11578 例标本的 ANA 检测结果进行回

顾性分析,得出 IIF 检测 ANA 的总体阳性率为 16.3%,其中男性阳性率与女性阳性率比例约为 1:2

(9.8% / 20.6%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究得到的 ANA 阳性率低于相关文献报道, 除遗传基因、饮食结构、环境因素等原因外, 笔者认为主要与效价判断的主观因素有关^[2,3]。目前国内对 ANA 阳性的判读缺乏统一标准和标准化报告程序, 是造成各地 ANA 阳性率产生差异的重要因素^[4]。本研究中男女阳性率的比例与文献报道相符, 女性中 ANA 阳性率高于男性。从年龄层的分析看, ANA 阳性率在各年龄组间存在差异, 21 ~ 40 岁组阳性率最高。综合性别和年龄的分析显示中青年女性易出现 ANA 阳性, 这一群体的 AID 的患病风险较高, 需引起重视。

采用线性免疫印迹法 (LIA) 检测本研究中 11578 例标本的结果显示, 抗 SS - A 抗体、抗 Ro - 52 抗体、抗着丝点 (CENPB) 抗体在舟山海岛地区的阳性率最高, 分别为 31.7%、28.4% 和 8.3%, 与国内相关报道的抗核抗体谱检测结果显示中抗 SS - A 抗体、抗 Ro - 52 抗体、抗 SS - B 抗体阳性率最高略有不同^[5]。可能因为在舟山海岛地区肝病发生率较其他地区高, 而抗 CENPB 抗体虽然是系统性硬化症 (局限型) 的标志性抗体, 但也是肝脏疾病患者中的常见抗体, 故舟山海岛地区抗 CENPB 较其他地区略高。在不同性别组中除抗 Sm、抗 PCNA、抗 Scl - 70、抗 Jo - 1、抗 PM - Scl 抗体外其余 10 种抗体在女性中的阳性率明显高于男性, 再次说明自身免疫性疾病好发于女性, 在不同年龄组别中, 21 ~ 40 岁的人群抗核抗体谱 (ANA - LIA) 的阳性率明显高于其他年龄组人群, 和 ANA - IIF 结果相似, 说明这部分人群的自身免疫性疾病发生率最高。在 263 例确诊的自身免疫性疾病患者中抗核抗体谱的检测结果显示, RA 中抗 Ro - 52 抗体和抗 SS - A 抗体的阳性率最高, 而在 SLE 中各种抗体 (除抗 PCNA 抗体外) 的阳性率普遍较高, 说明系统性红斑狼疮患者体内存在有多种自身抗体, 抗 dsDNA 抗体的阳性率虽然不是最高, 但其是确诊 SLE 的重要指标, 而且和疾病的临床表现, 活动期指标和预后密切相关^[6-8]。在 SS 患者中抗 SS - A、抗 Ro - 52、抗 SS - B 抗体的阳性率最高, 其中抗 SS - B 抗体是 SS 较为特异的指标, 因为在其他几种自身免疫性疾病中抗 SS - B 抗体的阳性率并不高。抗 U1 - nRNP 抗体是 MCTD 的主要抗体, 约有 87.1% 的 MCTD 患者体内存在这种抗体。抗线粒体 M - 2 抗体是 PBC 患者中最主要的抗体, 也是确诊 PBC 的重要条件之一, 临床上检测相关指标能提高疾病的确诊率^[9]。同时, 也应该注意的是一种自身抗体能出现在多种自身免疫性

疾病中, 如抗 SS - A 抗体能同时出现在 SLE、SS、MCTD 等疾病中; 一种自身免疫性疾病也可表现出多种自身抗体, 如 SLE 患者中可以出现 U1 - nRNP 抗体、抗 SS - A 抗体、抗 Ro - 52 抗体等多种自身抗体, 所以在临床检测中应采用多种自身抗体的联合检测, 以提高自身免疫性疾病的诊断率。

另外, 抗核抗体阳性受检者中确诊的自身免疫性疾病患者仅占少部分, 甚至在正常人群中也可能存在一定数量的 ANA 阳性和相关抗体阳性, 一部分原因是自身抗体的出现可能早于 (甚至提前 10 年) 临床症状的出现和发病, 它们可能预示着即将或者有可能发生某种自身免疫性疾病, 应引起足够的重视^[10,11]。

近年来自身免疫性疾病的发生率呈明显上升趋势, 其总体发生率占世界人口的 3% ~ 5%, 而如果早期诊断及及时治疗, 就能有效地控制病情发展, 保护器官功能, 改善患者生活质量。因此积极开展自身抗体检测, 对于自身免疫性疾病的诊断和治疗都起到重要的作用。

参考文献

- 1 Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin E. Autoantibodies [M]. 2nd ed. Netherlands: Elsevier, 2007
- 2 李巍, 包建玲, 罗德梅, 等. 抗核抗体筛查及临床意义分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(1): 135 - 139
- 3 周仁芳, 胡朝军, 张蜀澜, 等. 临床标本抗核抗体 102651 例检测结果回顾性分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(12): 1339 - 1343
- 4 李永哲. 自身抗体检测技术临床应用和质量保证工作中应重视的问题 [J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(9): 769 - 773
- 5 杨德平. 上海地区 262 例抗核抗体谱及类风湿因子浓度检测 [J]. 检验医学与临床, 2010, 7(7): 582 - 583
- 6 陈兴国. 系统性红斑狼疮患者血清抗 dsDNA 抗体的表达水平变及临床意义分析 [J]. 放射免疫杂志, 2008, 21(1): 6 - 8
- 7 Cortes - Hernandez J, Ordi - Ros J, Labrador M, et al. Antihistone and anti - double - stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus [J]. Am J Med, 2004, 116(3): 165 - 173
- 8 钟旭辉, 黄建萍, 杨霁云, 等. 自身抗体与狼疮性肾炎的发病机制 [J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(4): 256
- 9 Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4 - 5): 441 - 444
- 10 Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(2): 380 - 386
- 11 Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus [J]. N Engl J Med, 2003, 349(16): 1526 - 1533

(收稿日期: 2014 - 04 - 13)

(修回日期: 2014 - 05 - 23)