

• 临床检验研究 •

1 000 例临床标本抗核抗体检测结果分析

李 晔, 孙艳艳

(北京市石景山医院检验科 100043)

摘要:目的 探讨就诊人群中抗核抗体(ANA)和核型的分布趋势,及其在疾病中的分布与诊断的意义。方法 用间接免疫荧光法(IIF)检测 1 000 例标本中的 ANA,结合临床资料分析 ANA 在不同年龄、性别和疾病中的分布趋势和各种核型在不同疾病的分布趋势及临床意义。结果 患者检出 ANA 的阳性率的 46.5%且女性高于男性,50 岁以上患者高于 50 岁以下患者。ANA 阳性率在系统性硬皮病(SSc)占 100%,系统性红斑狼疮(SLE)93.3%,原发性胆汁性肝硬化(PBC)85.7%,干燥综合征(SS)78.1%,类风湿关节炎(RA)61%,强直性脊柱炎(AS)15%。结论 ANA 在 SSc、SLE、PBC、SS、RA 中阳性率较高,核型和抗体滴度对诊断和监测疗效有临床意义。因核型可重叠交叉表现,应重视抗体滴度的诊疗作用,避免片面根据某种核型弱阳性所致的误诊。

关键词:自身抗体; 抗体,抗核; 自身免疫性疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.18.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)18-2072-02

Result analysis of anti-nuclear antibodies test for 1 000 cases of clinical specimens

Li Ye, Sun Yanyan

(Department of Clinacal Laboratory, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China)

Abstract: Objective To explore the positive distribution of anti-nuclear antibodies(ANA) and various nuclear-types in population and different diseases, and their significance for clinical diagnosis. **Methods** Indirect immunofluorescence assay(IIF) was performed for the detection of ANA in 1 000 cases of clinical specimens. The positive distribution of ANA in population of different ages, sexes and with different diseases, and the distribution of nuclear-types in different diseases were investigated. **Results** The positive rate of ANA in patients was 46.5%. The positive rate of ANA was significantly higher in female than in male($P < 0.01$) and higher in patients more than 50 years old than in patients less than 50 years old($P < 0.01$). The positive rate of ANA was 100% in systemic scleroderma(SSc), 93.3% in systemic lupus erythematosus(SLE), 85.7% in primary biliary cirrhosis(PBC), 78.1% in Sjogren syndrome(SS), 61% in rheumatoid arthritis(RA) and 15% in ankylosing spondylitis(AS). **Conclusion** The positive rate of ANA in SSc, SLE, PBC, SS and RA could be high, and analysis of nuclear-types and the titer of antibodies could have certain clinical significance for diagnosis and evaluation of therapeutic effects. More attention should be paid for analysis of the titer of antibody to avoid misdiagnosis, caused by weakly positive nuclear-type, for there might be overlap of different nuclear-types.

Key words: autoantibodies; antibodies, anti-nuclear; autoimmune diseases

自身免疫性疾病(AID)泛指机体免疫效应细胞或免疫效应分子,针对自身组织或细胞产生病理性免疫应答反应,由自身免疫反应参与发病机制,导致组织损伤或功能障碍的疾病^[1]。疾病的发生有一定的遗传倾向,包括环境、化学药品、毒品、感染因子、工作生活压力等外因也是通过内因遗传因素(先天或变异)而起作用^[1-2]。目前,对自身免疫性疾病的诊断主要根据临床表现,并结合实验室检测的一种或多种高效价特异性或标志性自身抗体确定^[3]。由于 AID 的潜伏期长,因此及时准确检测这些自身抗体,可早期对该类疾病正确诊断,这对降低死亡率和致残率以及改善疾病预后,提高患者生活质量都有十分重要的意义^[3-4]。随着医学科学的发展,对抗核抗体(ANA)的理解已不再局限于核成份,而是抗核酸和核蛋白抗体的总称,其靶抗原分布不仅存在于细胞核,还包括细胞质、细胞骨架、细胞的分裂周期等^[5]。近年来临床实践发现,某些 AID 可呈现多种 ANA 荧光模式,某些荧光模式也可出现于多种 AID 和多种其他疾病中,而某些荧光模式却仅出现在某种 AID 中,具有很高的特异性。随着 ANA 的普及,不断有新荧光模式的出现,也可能会发现荧光模式与疾病相关性有新的进展。本研究对 1 000 例临床标本抗核抗体检测结果进行研究分析,以了解抗核抗体在特定人群的阳性分布,荧光模式在不同 AID 的阳性分布,明确其在各种 AID 诊疗中的应用价值。特定自身抗体在人群及各种疾病中的阳性分布情况,国内外都缺

乏大样本调查分析^[3]。本组期待积累更多的临床标本进行进一步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 1~11 月该院门诊及住院疑似就诊或待排除的 AID 患者 1 000 例,年龄 17~82 岁,平均 46 岁,50 岁以下患者 355 例,50 岁及以上患者 645 例,男 304 例,女 696 例。符合美国风湿病学会诊断标准的 AID 患者 122 例,其中系统性红斑狼疮(SLE)30 例、类风湿关节炎(RA)28 例、干燥综合征(SS)32 例、原发性胆汁性肝硬化(PBC)7 例、强直性脊柱炎(AS)20 例、系统性硬皮病(SSc)5 例。患者空腹均用真空采血管(红头管)采集静脉血,分离血清。

1.2 方法 用间接免疫荧光(IIF)法检测血清标本中抗核抗体(ANA),试剂为肝脏马赛克(Hep2 细胞/猴肝),滴度大于或等于 1:100 为阳性,为德国欧蒙公司试剂。

1.3 统计学处理 用 SPSS 11.0 统计软件进行分析,数据的各种阳性率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 ANA 总阳性率分析 在 1 000 例标本中,ANA 阳性标本 465 例,阳性率达 46.5%。见表 1。

2.2 不同疾病组 ANA 阳性率分析 检测结果显示 AID 组与非 AID 组 ANA 阳性率差异有统计学意义($P < 0.01$),AID 组显著高于非 AID 组。见表 2。

2.3 不同性别组 ANA 阳性率分析 检测结果显示女性组与男性组 ANA 阳性率差异有统计学意义($P<0.01$),女性组显著高于男性组。见表 3。

2.4 不同年龄组 ANA 阳性率分析 检测结果显示大于或等于 50 岁组与小于 50 岁组 ANA 阳性率差异有统计学意义($P<0.01$),大于或等于 50 岁组显著高于小于 50 岁组。见表 4。

表 1 1 000 例标本中 6 种 AID 的 ANA 阳性分布及各种荧光模型的分布

组别	例数 (<i>n</i>)	阳性 [<i>n</i> (%)]	荧光模型(<i>n</i>)							
			均质型	斑点型	核仁型	胞浆型	核膜型	PCNA	着丝点型	核点型
SLE 组	30	28(93.3)	21	5	0	0	3	0	0	0
SS 组	32	25(78.1)	2	23	0	0	0	0	0	0
PBC 组	7	6(85.7)	0	0	0	0	2	0	3	1
SSc 组	5	5(100.0)	0	0	3	0	0	2	0	0
RA 组	28	17(6.0)	0	13	0	3	1	0	0	0
AS 组	20	3(15.0)	0	2	0	1	0	0	0	0

表 2 不同疾病组 ANA 阳性率结果比较

组别	例数(<i>n</i>)	阳性例数(<i>n</i>)	阳性率(%)
AID	122	84	68.85
非 AID	878	381	43.39*

*:与 AID 组比较, $\chi^2=27.91,P<0.01$ 。

表 3 不同性别组 ANA 阳性率结果比较

组别	例数(<i>n</i>)	阳性例数(<i>n</i>)	阳性率(%)
男性	304	69	20.29
女性	696	396	59.9*

*:与男性组比较, $\chi^2=99.47,P<0.01$ 。

表 4 不同年龄组 ANA 阳性率结果比较

组别	例数(<i>n</i>)	阳性例数(<i>n</i>)	阳性率(%)
小于 50 岁	355	126	35.49
大于或等于 50 岁	645	339	52.56*

*:与小于 50 岁组比较, $\chi^2=26.8,P<0.01$ 。

2.5 不同 AID 中不同核型百分率分析 1 000 例标本中 ANA 阳性率最高的前 4 种分别为 AID、SLE、SS、PBC、SSc。以 SLE 为例,仅比较了阳性率高于非 SLE 组的核型,均质型和 PCNA,而斑点型在 SLE 组阳性率低于非 SLE 组的不作分析,另 3 种 AID 也如此。在 SLE 中,均质型阳性率显著高于非 SLE 组($P<0.01$);PCNA 阳性率显著高于非 SLE 组($P<0.05$)。在 SS 中,斑点型阳性率显著高于非 SS 组($P<0.01$)。在 PBC 中,核点型阳性率显著高于非 PBC 组($P<0.01$);核膜型阳性率显著高于非 PBC 组($P<0.01$);着丝点型(ACA)阳性率显著高于非 PBC 组($P<0.01$)。在 SSc 中,核仁型阳性率显著高于非 SSc 组($P<0.01$);着丝点型阳性率显著高于非 SSc 组($P<0.01$)。见表 5~8。

表 5 SLE 组中各核型阳性率与非 SLE 组结果比较

ANA 荧光模型	SLE 组(28 例)	非 SLE 组(56 例)	χ^2 值	<i>P</i> 值
均质型	78.57(21)	3.57(2)	47.90	<0.01
斑点型	17.86(5)	50.0(28)	—	—
PCNA	3.57(2)	0(0)	4.10	<0.05

—:无数据。

表 6 SS 组中各核型阳性率与非 SS 组结果比较

ANA 荧光模型	SS 组(25 例)	非 SS 组(59 例)	χ^2	<i>P</i> 值
均质型	8.0(2)	35.59(21)	—	—
斑点型	92.0(23)	33.9(20)	23.72	<0.01

—:无数据。

表 7 PBC 组中各核型阳性率与非 PBC 组结果比较

ANA 荧光模型	PBC 组(6 例)	非 PBC 组(78 例)	χ^2 值	<i>P</i> 值
核点型	16.67(1)	0(0)	13.16	<0.01
核膜型	33.33(2)	1.28(1)	16.62	<0.01
着丝点型	50.0(2)	2.56(2)	22.39	<0.01

表 8 SSc 组中各核型阳性率与非 SSc 组结果比较

ANA 荧光模型	SSc 组(5 例)	非 SSc 组(79 例)	χ^2 值	<i>P</i> 值
核仁型	60.0(3)	0(0)	49.15	<0.01
着丝点型	40.0(2)	3.79(3)	11.01	<0.01

3 讨 论

本实验研究 1 000 例样本分析得出,ANA 总的阳性分布及 ANA 在不同疾病组、性别及年龄中的阳性分布和 6 种 AID 的 ANA 阳性分布及各荧光模型的分布;进一步讨论 SLE、SS、PBC、SSc 主要核型分布的意义。结果显示 ANA 在患者中有着较高的阳性率(46.5%),这与胡朝军等^[3]的研究结果一致。ANA 在 AID 中的阳性率高于其他疾病,女性阳性率高于男性,50 岁以上阳性率高于 50 岁以下,ANA 结果对 AID 初步筛查具有临床意义。

在本实验的 6 种 AID 中 ANA 在 SSc(100%)、SLE(93.3%)、PBC(85.7%)、SS(78.1%)和 RA(61%)患者中的阳性率比较高,结合其核型和抗体滴度,ANA 初筛结果对这 5 种 AID 的临床诊断和监测疗效意义很大;AS 患者(15%)ANA 阳性率较低,抗体滴度也较低,且不排除并发其他自身免疫性疾病的可能,所以确诊 AS 还需要结合 HLA-B27 的检测和临床症状以及影像学检查,ANA 可作为常规指标初筛以提示参考为主。

同一种核型可以表现在不同的自身免疫性疾病中,而一种 AID 又可表现多种不同核型,甚至可以多种核型同时表现。本实验中均质型在 SLE、SS 都可见,斑点型在 SLE、SS 也可见,但所占比例有显著差距。均质型大部分出现于 SLE,少数见于 SS 等;斑点型多出现于 SS,也有见于 SLE 等。为诊断进一步检查提供侧重方向。PCNA 仅见出现于 SLE,诊断意义很大。ACA 对 SSc 的诊断特异性相当高,很少在正常人群和其他结缔组织患者中发现^[6-7]。此外,ACA 还可见于原发性胆汁性肝硬化^[8],与其他自身抗体相比,ACA 的出现表明患者有较好的预后^[6,8]。对 SSc 的良好诊断,既需要间接免疫荧光 ANA 检测的高灵敏度,也需要免疫印迹检测的高特异性^[9]。核点型对 PBC 有较高的敏感性和特异性,抗核点抗体在 AMA 阴性的 PBC 患者中的阳性率明显高于 AMA 阳性(下转第 2076 页)

葡萄球菌、链球菌、棒状杆菌、肠球菌、真菌等。正常乳腺内可无细菌或有少量细菌。Ransj 等^[1]采集了 25 例(49 例乳房)在乳房缩小术前的深部腺体标本进行细菌培养,大于 90% 的标本培养出了细菌,主要为表皮葡萄球菌及丙酸杆菌。James 等^[2]对将要行乳房整形术的 59 例患者的术中标本行细菌学检查,共培养出 12 种细菌生长,其中需氧菌有 8 种,厌氧菌有 4 种,凝固酶阴性葡萄球菌最多,为 53%,其次为痤疮丙酸杆菌(39%)。本研究对 209 例非泌乳期和 20 例泌乳期乳房进行乳腺导管内标本采集和培养,有 143 例乳房检出细菌,检出率为 62.45%,共检出 20 种细菌,其中需氧菌 7 种,厌氧菌 8 种,兼性厌氧菌 4 种,真菌 1 种。本研究对乳头及周围皮肤消毒较为彻底,且取材方法可靠,培养结果可基本排除乳头皮肤细菌对结果的影响。与 James 的研究结果相比,本研究细菌检出种类明显增加,尤其是厌氧菌和兼性厌氧菌,可能是使用了不同的培养基和不同的厌氧培养环境。Rahal 等^[3]通过对 100 例乳腺导管扩张症患者及 50 例正常者进行细菌培养发现,两组表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌检出率最高,两组无论总细菌检出率还是各个菌种检出率比较,都无明显不同,从而得出结论乳管扩张性是一种非感染性的炎症反应过程。本研究结果与上述结果相似,乳腺导管扩张症组细菌检出率(65.00%)虽然明显高于完全正常组细菌检出率(50.84%),但两组细菌总体检出率及各菌种检出率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究显示积乳症组细菌总体检出率相对较高,以金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌多见,与高海凤等^[4]的报道较为一致。Fragkou 等^[5]认为,母羊乳头导管中的葡萄球菌达到一定数量后,可以起到一定防御微生物的作用,一旦阻碍了这种防御机制,则细菌能够侵入乳腺实质而引起乳腺炎。人类乳头导管中的葡萄球菌是否有同样的功能,尚需进一步研究。

本研究显示乳腺导管内细菌的数量较少,与其他系统比较

少得多,分析其原因可能有以下几方面:(1)乳腺导管为盲端系统,细菌只能从乳头开口向内部沿乳腺导管逐步定植;(2)乳腺导管上皮具有免疫功能,以及乳汁中的一些抗菌物质会抑制正常菌群的生长;(3)一些局麻药物具有一定的抗菌作用^[6-7];(4)另外也不能完全排除乳头消毒过程中将消毒液带入乳管内,影响细菌生长。

参考文献

[1] Ransj U, Asplund OA, Gylbert L, et al. Bacteria in the female breast[J]. Scand J Plast Reconstr Surg, 1985, 19(1): 87-89.

[2] James W, Thornton MD, Louis C, et al. Studies on the endogenous flora of the human breast[J]. Annals of Plastic Surgery, 1988, 20(1): 39-42.

[3] Rahal RM, Júnior RF, Reis C, et al. Prevalence of bacteria in the nipple discharge of patients with duct ectasia[J]. Int J Clin Pract, 2005, 59(9): 1045-1050.

[4] 高海凤, 孔令伟, 马祥君, 等. 22 例乳汁淤积和乳腺炎患者乳汁的细菌培养结果分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2010, 6(6): 422-424.

[5] Fragkou IA, Mavrogianni VS, Ccippis PJ, et al. The bacterial flora in the teat duct of ewes can protect against and can cause mastitis[J]. Vet Res, 2007, 38(4): 525-545.

[6] Chandan SS, Faoagali J, Wainwright CE. Sensitivity of respiratory bacteria to lignocaine[J]. Pathology, 2005, 37(21): 305-307.

[7] Pelz K, Ahmad MWA, Bogdan C, et al. Analysis of the antimicrobial activity of local anaesthetics used for dental analgesia[J]. Journal of Medical Microbiology, 2008, 57(14): 88-94.

(收稿日期: 2011-04-25)

(上接第 2073 页)

的 PBC 患者。因而当 AMA 阴性而临床上仍怀疑 PBC 时,应检测抗核点抗体^[10]。如果核点型合并核膜型或着丝点型、线粒体型更会提高诊断特异性,给临床很大帮助。近年来国内 PBC 发病率不断增加,对其早期发现和临床诊断显得尤为重要^[11]。由于 ANA 的出现可先于临床症状的出现和发病,而此时做肝穿刺检查往往正常,因而检测 ANA 能为患者提供治疗时间,减轻痛苦。

ANA 阳性并不等于一定是 AID,通常抗体滴度越高,AID 的可能性越大,但两者间并无明确的界限存在。目前无临床症状的所谓“正常人群”中也有部分自身抗体阳性,这可能正如 Nielen 和 Arbuckle 等认为的自身抗体的出现远远早于(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发生某种 AID。因此,在临床诊疗中应综合分析,重视抗体滴度在 AID 诊疗中的作用,还需要结合临床特征、生化指标以及实验室检查来完善,以避免片面根据某种核型弱阳性所致的误诊。

参考文献

[1] 李永哲. 自身抗体检测技术临床推广和质量保证工作中应重视的问题[J]. 中华检验医学志, 2006, 29(9): 769-773.

[2] 龙振洲. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 174.

[3] 胡朝军, 李永哲, 佟大伟, 等. 临床 14 282 份标本自身抗体谱检测

结果分析[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(8): 668-690.

[4] Tan EM, Fehkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(16): 1601-1611.

[5] 陈风军. 131 例抗核抗体检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(1): 68-69.

[6] Roberts PJ, Nikoloutsopoulos T, Cox S, et al. Antinuclear antibody testing in a regional immunopathology laboratory[J]. Immunol Cell Biol, 2003, 81(5): 409-412.

[7] Nishihashi A, Haraguchi T, Hiraoka Y, et al. CENP-I is essential for centromere function in vertebrate cells[J]. Dev Cell, 2002, 2(4): 463-476.

[8] Brouwer R, Egberts WT, Hengstman GJ, et al. Autoantibodies directed to novel components of the PM/Scl complex[J]. Arthritis Res, 2002, 4(2): 134-138.

[9] 柯琳建, 黄立群, 郑高哲. 系统性硬皮病抗核抗体谱的检测意义[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(7): 635-636.

[10] 德国欧盟公司. 欧蒙 ANA、组织/器官特异性自身抗体以及病原体抗体荧光模型[S]. 2006: 61-62.

[11] 冯雪, 李永哲. 原发性胆汁性肝硬化患者抗线粒体抗体亚型检测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2008, 15(5): 265-267.

(收稿日期: 2011-04-17)