

抗核抗体谱中特异性抗体的临床应用分析

帅 荣, 黄 栋, 吴先玉, 黄晓玲, 周玖英 综述, 张 杰[△] 审校

(恩施市中心医院检验科, 湖北恩施 445000)

关键词: 抗核抗体谱; 分类; 诊断; 鉴别诊断; 疾病; 价值**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.20.039**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2013)20-2722-02

自身免疫病即医学上的风湿性疾病,自身免疫病是一种由于自身的反应性淋巴细胞或者自身抗原表位反应的抗体参与,因自身免疫系统作用导致组织的损伤或者是出现功能障碍的一种疾病。其临床表现均为慢性疾病,不论患者的年龄及性别均可患病,其中女性患者最为多见。研究发现,在自身免疫病患者的血清中含有多种特异性的自身抗体,临床上通过检测这些抗体能够帮助医生对于自身免疫病的诊断^[1]。但是,由于自身抗体检测最初的“一个抗体对应一种疾病”的模式不再适用;因此相对于单个抗体,一组自身抗体谱对诊断、预后具有更重要的临床价值。目前临床上对于一组抗核抗体谱的检测最常用的方法之一是线性免疫印迹法(line immunoassay, LIA)。抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)是以真核细胞的核成分为靶抗原的器官非特异性自身抗体的总称,属自身抗体中的一组抗体。目前对 ANA 的理解已不局限于细胞核成分,而是指抗核酸和核蛋白抗体的总称,在广义定义上是指抗细胞内所有抗原成分的自身抗体的总称。临床上根据细胞内各分子的理化特性和分布部位,将 ANA 分为 4 大类:抗双链 DNA(dsDNA)体、抗组蛋白抗体、抗非组蛋白抗体和抗核仁抗体。本文将抗核抗体进行分类阐述,综合分析其相应特异性抗体在疾病诊断中的应用价值。

1 抗 dsDNA 抗体

抗 DNA 抗体可分为单链(变性)和双链(天然)DNA 抗体,抗单链 DNA(ssDNA)抗体在多种疾病中及正常人血清中存在,因此无特异性,临床价值不大。抗 dsDNA 抗体对诊断 SLE 有较高的特异性,是目前公认的 SLE 高度特性的抗体,作为 SLE 诊断标准之一,尤其在活动期 SLE 病人血清中有滴度较高的抗 dsDNA 抗体,随着疾病活动的控制,抗 dsDNA 抗体滴度可以下降或消失^[2]。低滴度的抗 dsDNA 抗体也可以在多种疾病甚至正常人中出现,如 SS、药物性狼疮、MCTD 等,但阳性率一般小于 10%。

2 抗组蛋白抗体

抗组蛋白抗体(anti-histone antibodies, AHA)又称组蛋白反应性抗核抗体,其靶抗原是细胞核染色质中的组蛋白,是一组高度保守的位于真核细胞核的基本蛋白。AHA 可在多种结缔组织病中出现,不具有疾病特异性诊断,在药物性狼疮中的阳性率为 33%~95%,SLE 中的阳性率为 30%~80%,SSc 中的阳性率为 30%,SS 和 MCTD 中的阳性率小于 10%。因此,AHA 检测对结缔组织病尤其是药物性狼疮的诊断及鉴别诊断有重要临床价值^[3]。

3 抗非组蛋白抗体

3.1 抗 ENA 抗体 可提取性核抗原(ENA)是指可溶于盐溶液(生理盐水或磷酸缓冲液)而被提取的核物质中一类蛋白抗

原的总称,此组蛋白不含组蛋白。目前临床常规检查的抗 ENA 抗体包括 RNP、Sm、SSA、SSB、Scl-70、rRNP 和 Jo-1 这 7 种自身抗体。

3.1.1 抗 RNP 抗体 抗核糖核蛋白(nuclear ribonucleoprotein, RNP)抗体的靶抗原位于 UsnRNP 蛋白分子颗粒上,识别的是各种 UsnRNP 中出 Sm 共同核心外的另一类蛋白组分,目前已发现的有抗 U1RNP 抗体,抗 U2RNP 抗体,抗 U4/6RNP 抗体,抗 U5RNP 抗体,抗 U7RNP 抗体以及抗 U11RNP 抗体等。由于抗 U1RNP 抗体对结缔组织病的诊断及鉴别诊断具有重要临床意义,而其他抗 URNP 抗体在自免性疾病中阳性率较低,故临床常规检测抗 U1RNP^[4]。抗 U1RNP 抗体在混合结缔组织病(MCTD)患者中阳性率最高,几乎见与所有的 MCTD 患者,阳性率大于 95%,是诊断 MCTD 的重要血清学依据。

3.1.2 抗 Sm 抗体 抗 Sm 抗体是以首例发现患者的姓名(Smith)命名,其靶抗原位于细胞核内的一组由核蛋白与 RNA 所构成的分子颗粒上。Sm 抗原是由至少 9 个不同的多肽,目前应用最广泛的是 SmD183-119,研究证明 SmD1 相比 Sm 作为诊断 SLE 的参考指标,具有更高的敏感性和特异性^[5]。抗 Sm(SmD1)抗体对 SLE 的诊断具有较高的特异性,是目前公认的 SLE 血清学标记抗体,在 SLE 中的阳性率为 20%~40%,并且对早期、不典型的 SLE 或经治疗缓解后的 SLE 回顾性诊断有很大帮助。

3.1.3 抗 SSA 抗体 抗 SSA 抗体又称抗干燥综合征抗原 A 抗体,其靶抗原属小分子包浆核糖核蛋白,抗原包含至少 2 个不同的蛋白(60 kDa 和 52 kDa)。抗 SSA 抗体主要见于原发性 SS,阳性率达 40%~90%,也可见于 SLE(20%~60%)、RA(3%~10%)SSc(24%)、PBC(20%)及 PM 等。

3.1.4 抗 SSB 抗体 抗 SSB 抗体又称抗 La 抗体。抗 SSB 抗体检测对于原发性 SS 及其他 CTD 的诊断和鉴别诊断有重要帮助,即在原发性 SS 阳性率为 65%~85%,相比抗 SSA 抗体有更好的特异性;另外,抗 SSB 抗体也在少数 SLE 患者中出现,阳性率为 10%~15%^[6]。

3.1.5 抗 Scl-70 抗体 其靶抗原是 DNA 拓扑异构酶 I,抗 Scl-70 抗体的靶抗原位于 DNA 拓扑异构酶 I 的 C 末端区,该酶的天然蛋白相对分子质量为 100×10^3 ,被广泛用于硬皮病的辅助诊断^[7],为系统性硬皮病的血清标记性抗体,对其诊断及鉴别诊断有重要临床价值。在硬皮病患者,抗 Scl-70 常见于与弥漫型皮肤受损的表现相关^[8]。有研究发现抗 Scl-70 抗体具有阳性预测价值,如间质性肺炎纤维化及其疾病严重程度。

3.1.6 抗 rRNP 抗体 抗核糖体 P 蛋白抗体(rRNP),其针对的抗原为 3 种核糖体磷酸蛋白 P0, P1, P2。抗 rRNP 抗体被认

为是 SLE 的特异性抗体,阳性率在 10%~40%左右。抗 P 蛋白抗体与 SLE 患者中枢神经系统的损害关系密切,是神经精神狼疮的标志。

3.1.7 抗 Jo-1 抗体 抗 Jo-1 抗体是诊断多发性肌炎/皮肌炎 (PM/DM) 的标记性抗体,阳性率为 20%~30%,在并有肺间质病变的患者中其阳性率可达 60%。

3.1.8 抗增殖性核抗原抗体 抗增殖性核抗原 (PCNA) 抗体,为 SLE 的血清标记抗体,在 SLE 患者中的阳性率为 3%~5%,也与 SLE 活动性及弥漫性增殖性肾小球肾炎相关^[9]。

3.1.9 抗 Ku 抗体 抗 Ku 抗体与 PM/SSc 重叠综合征患者显著相关并有较高滴度,阳性率为 30%,而特异性达到 99%,被认为是 PM/SSc 重叠综合征的特异性抗体。而抗 Ku 抗体在其他 CTD 疾病中也有一定的阳性率,如在 SLE 中检出率为 1%~19%,敏感性为 26%,硬皮病中的检出率为 1%~14%,在 PM/DM 中的检出率为 5%~12%^[10]。

3.1.10 抗 Mi-2 抗体 抗 Mi-2 抗体是转录调节过程中核小体重构脱乙酰基酶复合物的组成成分之一。一般认为抗 Mi-2 抗体是 DM 的标志性抗体,在 DM (包括青少年型皮肌炎) 中阳性率为 15%~20%^[11]。

3.2 抗着丝点抗体 抗着丝点抗体 (ACA) 其靶抗原为着丝点蛋白,位于细胞分裂时与纺锤体相互作用的动粒体的内板与外板上。目前已知与 ACA 反应的着丝点蛋白有多种: Cenp-A、Cenp-B、Cenp-C、Cenp-D 等系列,但都比较少见。ACA 主要的靶抗原 Cenp-B 能与含有各种抗着丝点抗体的血清反应。ACA 的出现与局限型的硬皮病及较少见的间质型肺纤维化相关,其灵敏度和特异性分别达 60% 和 98%^[12]。

4 抗核仁抗体

抗核仁抗体包含一组异质性的自身抗体,最常见的抗体包括抗 PM-Scl,抗 RNA 多聚酶 I~III、抗 U3RNP (原纤维蛋白原) 及抗 Th (To RNP) 抗体。目前广泛应用的仅抗 PM-Scl 抗体,抗 PM-Scl 抗体与炎症性肌病有很好的相关性,对肌炎、硬皮病等 CTD 的诊断及鉴别诊断有重要的临床价值,常见于多发性肌炎/硬皮病 (PM/SD) 重叠综合征患者,阳性率高达 25%,但其单独存在于 PM 患者中的阳性率为 8%,单独存在于硬皮病患者中的阳性率为 2%~5%^[13]。

5 小结

采用线性免疫印迹法检测特异抗核抗体谱,对自身免疫病的诊断和鉴别诊断、病期评估和治疗监测、病情转归与预后判断等都具有重要的临床应用价值,其作为抗核抗体谱中特异性抗体确认实验中的一种,在反应膜上平行包被多种高纯度化或重组的抗原物质,具有操作简单快速、易自动化,结果判读方便,一次性检测自免免疫病相关的多种特异性自身抗体,并且在方法学上与 ELISA 比较有相似的灵敏度和特异性等优点^[14]。目前已被临床上广泛应用于抗核抗体谱检测的特异性抗体有:抗 dsDNA 抗体、抗组蛋白抗体、抗 ENA 抗体 (RNP、Sm、SSA、SSB、Scl-70、rRNP、Jo-1 和 PCNA)、抗着丝点抗体和抗 PM-Scl 抗体,然而一些新出现的指标应用尚不广泛,如 Mi-2 和 Ku,随着科技的发展与进步,其临床意义逐渐被重视,将其作为抗核抗体谱中的检测项目之一,从而提高自身免疫病的检出率,并实现对患者的早诊断、早治疗。临床研究发现,抗核抗体浓度升高,自身免疫性疾病的诊断特异性升高,而且特异性抗体滴度与疾病活动有一定关系,滴度越高时疾病处于活动期可能性越大^[15]。抗核小体抗体、抗 C1q 抗体、抗 dsDNA 抗

体作为反映 SLE 患者并发肾脏损害的重要指标,其表达量的高低在狼疮肾炎诊断和判定其活动性方面有重要作用。因此,在自身免疫病的诊断中,采用免疫印迹法检测特异抗核抗体谱,再辅以特异性抗体的定量检测,从而更加完善对自身免疫病的后期病情评估及治疗监测。

参考文献

- [1] 穆春晓. ANA 及抗 ENA 抗体联合检测对自身免疫病诊断价值分析[J]. 中国药业, 2012, A02(2): 171-172.
- [2] Riboldi P, Gerosa M, Moroni G, et al. Anti-DNA antibodies: a diagnostic and prognostic tool for systemic lupus erythematosus? [J]. Autoimmunity, 2005, 38(1): 39-45.
- [3] Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus [J]. Arch Dermatol Res, 2009, 301(1): 99-105.
- [4] Keith MP, Moratz C, Tsokos GC. Anti-RNP immunity: implications for tissue injury and the pathogenesis of connective tissue disease [J]. Autoimmun Rev, 2007, 6(4): 232-236.
- [5] Riemekasten G, Marell J, Hentschel C, et al. Casein is an essential cofactor in autoantibody reactivity directed against the C-terminal SmD1 peptide AA 83-119 in systemic lupus erythematosus [J]. Immunobiology, 2002, 206(5): 537-545.
- [6] Wahren M, Tengnér P, Gunnarsson I, et al. Ro/SS-A and La/SS-B antibody level variation in patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus [J]. Autoimmun, 1998, 11(1): 29-38.
- [7] Czömpöly T, Simon D, Czirájk L, et al. Anti-topoisomerase I autoantibodies in systemic sclerosis [J]. Autoimmun Rev, 2009, 8(8): 692-698.
- [8] van der Kamp R, Tak PP, Jansen HM, Bresser P. Interstitial lung disease as the first manifestation of systemic sclerosis [J]. Autoimmune, 2007, 65(10): 390-394.
- [9] Mahler M, Miyachi K, Peebles C, et al. The clinical significance of autoantibodies to the proliferating cell nuclear antigen (PCNA) [J]. Autoimmune, 2012, 11(10): 771-775.
- [10] von Mühlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases [J]. Semin Arthritis Rheum, 1995, 24(5): 323-358.
- [11] Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, et al. Anti-Mi-2 antibodies [J]. Autoimmunity, 2005, 38(1): 79-83.
- [12] Kremer L, Alvaro-Gracia JM, Ossorio C, Avila J. Proteins responsible for anticentromere activity found in the sera of patients with CREST-associated Raynaud's phenomenon [J]. Clin Exp Immunol, 1988, 72(3): 465-469.
- [13] Takasaki Y. Anti-polymyositis-scleroderma (PM-Scl) antibody [J]. Nihon Rinsho, 2010, 6: 548-550.
- [14] Meheus L, et al. Multicenter validation of recombinant, natural and synthetic antigens used in a single multiparameter assay for the detection of specific anti-nuclear autoantibodies in connective tissue disorders [J]. Clin Exp Rheumatol, 1999, 17(2): 205-214.
- [15] Verstegen G, Duyck MC, Meeus P, et al. Detection and identification of antinuclear antibodies (ANA) in a large community hospital [J]. Acta Clin Belg, 2009, 64(4): 317-323.