

• 论 著 •

抗核小体抗体在系统性红斑狼疮诊断中的意义

王许娜<sup>1</sup>, 尹光辉<sup>2</sup>, 贺付成<sup>1</sup>, 明 亮<sup>1△</sup>

(1. 郑州大学第一附属医院检验科, 河南郑州 450052; 2. 郑州大学基础医学院, 河南郑州 450001)

**摘 要:****目的** 探讨抗核小体抗体在系统性红斑狼疮(SLE)诊断中的意义和价值。**方法** 应用免疫印迹法检测 177 例 SLE 患者, 138 例其他风湿病患者和 56 例健康对照者血清中核小体抗体(AnuA)。同时记录 SLE 患者的临床表现、自身抗体和其他检验结果并对 AnuA 和其他自身抗体进行分析。**结果** SLE 组 AnuA 的阳性率明显高于疾病对照组, 健康对照组 AnuA 全为阴性; SLE 组 AnuA 敏感度为 48.6%, 特异度为 95.3%, AnuA 的敏感度明显高于抗 ds-DNA 抗体和抗 Sm 抗体, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。AnuA 的特异度高于 ANA 和组蛋白( $P<0.05$ ), AnuA、抗 ds-DNA 和抗 Sm 三种抗体联合检测的敏感度为 89.8%, 明显高于单项检测时的敏感度。AnuA 在 SLE 疾病活动组阳性率明显高于疾病非活动组, 且高于 ds-DNA 抗体( $P<0.05$ )。**结论** AnuA 可能参与了 SLE 的发病机制, 联合检测 AnuA 等自身抗体, 对 SLE 的正确诊断、病情判断和疗效评估有重要意义。

**关键词:** 系统性红斑狼疮; 核小体抗体; 抗 ds-DNA 抗体

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2015.05.019 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2015)05-0619-03

Significance of anti-nucleosome antibodies in diagnosis of systemic lupus erythematosus

Wang Xuna<sup>1</sup>, Yin Guanghui<sup>2</sup>, He Fucheng<sup>1</sup>, Ming Liang<sup>1△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China;

2. College of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450001, China)

**Abstract:****Objective** To explore the significance and value of the anti-nucleosome antibodies(AnuA) in the diagnosis of systemic lupus erythematosus(SLE). **Methods** The serum AnuA was detected in 177 patients with SLE, 138 patients with other rheumatic diseases and 56 healthy controls by Western blot. The clinical manifestations, autoantibodies and other test results were recorded in the SLE patients. The AnuA and other autoantibodies were analyzed. **Results** The positive rate of AnuA in the SLE group was significantly higher than that in the disease control group, AnuA was negative in the healthy control group; the sensitivity of AnuA in the SLE group was 48.6% and the specificity was 95.3%; the sensitivity of AnuA was significantly higher than that of the anti-ds-DNA antibodies and anti-Sm antibodies, the difference had statistical significance ( $P<0.05$ ). The specificity of AnuA was higher than that of ANA and histone ( $P<0.05$ ). The sensitivity of joint detection of AnuA, anti-ds-DNA and anti-Sm antibodies was 89.8%, which was significantly higher than that of a single index detection. The positive rate of AnuA in the active period of SLE was significantly higher than that of the non-active period, moreover higher than that of the ds-DNA antibodies ( $P<0.05$ ). **Conclusion** AnuA might participate in the pathogenesis of SLE. The joint detection of autoantibodies including AnuA, etc. has importance significance in the diagnosis, condition judgment and curative efficacy evaluation of SLE.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; nucleosome antibodies; anti-ds-DNA antibody

系统性红斑狼疮(SLE)是一种全身性自身免疫性疾病,其临床表现错综复杂,其中,肾脏是 SLE 最常受累器官<sup>[1]</sup>。狼疮肾炎属于免疫复合物肾炎,ds-DNA 在狼疮肾炎的发病中起重要作用,抗 ds-DNA 抗体对 SLE 有较高的敏感度和特异度且与肾脏损害的发生关系密切,但也有一部分 SLE 患者抗 ds-DNA 抗体阴性<sup>[2]</sup>。近年来,不少研究报道抗核小体抗体在 SLE 患者中有较高的敏感度,并与 SLE 的关系更为密切。本研究用免疫印迹法测定 SLE 患者、疾病对照组及健康者血清中的核小体抗体,探讨该抗体在 SLE 诊断中的敏感度和特异度,同时分析其在疾病活动期及其他自身抗体之间的关系。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2013~2014 年门诊及住院 SLE 患者 177 例(SLE 组),其中女 161 例,男 16 例,年龄 13~65 岁,平均(37±12)岁,诊断均符合 1982 年美国风湿病学会修订的 SLE 分类诊断标准<sup>[3]</sup>。另选取本院其他风湿性疾病患者 138

例作为疾病对照组,男 20 例,女 118 例,年龄 15~73 岁,平均(35±11)岁;疾病对照组包括硬皮病(PSS)11 例,混合型结缔组织病(MCTD)23 例,干燥综合征(SS)32 例,类风湿关节炎(RA)42 例,肌炎 17 例,皮肌炎 13 例,诊断均符合国际诊断标准。健康对照组来自本院体检科健康体检者 56 例,男 5 例,女 51 例,年龄 15~69 岁,平均(36±13)岁。

表 1 各组的一般情况比较

| 组别    | n   | 女性<br>(n) | 男性<br>(n) | 发病年龄(岁) | 病程(月)     |
|-------|-----|-----------|-----------|---------|-----------|
| SLE 组 | 177 | 161       | 16        | 37±12   | 27.3±32.3 |
| 疾病对照组 | 138 | 124       | 14        | 35±11   | 8.6±9.2   |
| 健康对照组 | 56  | 51        | 5         | 36±13   | 16.3±25.3 |

1.2 方法

作者简介:王许娜,女,主管技师,主要从事自身免疫性疾病的实验室检查工作研究。△ 通讯作者,E-mail:mingliang3072@163.com。

1.2.1 标本采集 抽受检者空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心, 分离血清, 于-20 ℃保存。

1.2.2 核小体抗体(AnuA)检测方法 免疫印迹法检测 3 组血清中 AnuA 水平, 采用德国 IMTEC 公司提供的试剂盒, 严格按照试剂说明书进行操作。

1.2.3 SLE 活动性评分 根据患者的临床表现, 并对患者的血常规、尿常规、24 h 尿蛋白定量等项目进行检测, 参照 SLEDAI 积分表对疾病活动性进行评估, 其中 0~4 分为 SLE 无活动性, 5 分以上为 SLE 有活动性, 根据积分评估 SLE 的疾病活动性, 并把 SLE 组分为疾病活动组和疾病非活动组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 各组 AnuA 抗体水平比较 见表 2。

| 表 2 各组 AnuA 水平比较 |          |                     |          |          |
|------------------|----------|---------------------|----------|----------|
| 组别               | <i>n</i> | AnuA 阳性( <i>n</i> ) | $\chi^2$ | <i>P</i> |
| SLE 组            | 177      | 86                  |          |          |
| PSS              | 11       | 0                   | 9.851    | <0.01    |
| MCTD             | 23       | 2                   | 13.146   | <0.01    |
| SS               | 32       | 1                   | 23.051   | <0.01    |
| RA               | 42       | 0                   | 33.602   | <0.01    |
| 肌炎               | 17       | 0                   | 14.837   | <0.01    |
| 皮炎               | 13       | 0                   | 11.540   | <0.01    |
| 健康对照组            | 56       | 0                   | 47.242   | <0.01    |

2.2 SLE 组中不同抗体的敏感度和特异度比较 见表 3。

| 表 3 SLE 组中不同抗体的敏感度和特异度比较 |                      |            |            |
|--------------------------|----------------------|------------|------------|
| 自身抗体                     | 阳性例数<br>( <i>n</i> ) | 敏感度<br>(%) | 特异度<br>(%) |
| AnuA                     | 86                   | 48.6       | 95.3       |
| Sm 抗体                    | 60                   | 33.9       | 99.1       |
| ds-DNA 抗体                | 81                   | 45.8       | 96.5       |
| 组蛋白抗体                    | 36                   | 20.3       | 63.1       |
| 抗核抗体                     | 176                  | 99.4       | 52.6       |
| AnuA+Sm 抗体+ds-DNA 抗体     | 159                  | 89.8       | 93.6       |

2.3 AnuA 抗体与临床表现及实验室指标的关系

2.3.1 AnuA 抗体与临床表现的关系 SLE 组中 86 例 AnuA 阳性患者其蛋白尿、皮疹等临床表现明显高于 AnuA 阴性患者 ( $P<0.05$ )。AnuA 与发热、关节痛、光过敏、贫血等临床表现无明显相关性 ( $P>0.05$ )；AnuA 与 WBC 降低、PLT 降低及免疫球蛋白无明显相关性 ( $P>0.05$ )。

2.3.2 AnuA 与实验室指标的关系 SLE 组中 86 例 AnuA 阳性患者其 C3、C4 的阳性率明显高于 AnuA 阴性患者 ( $P<0.05$ )，蛋白尿的发生率及其 24 h 尿蛋白量的高低与核小体呈正相关, 但在 AnuA 与免疫球蛋白的增高及白细胞降低及血小板的降低程度之间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

2.4 各组 AnuA 与 ds-DNA 抗体水平比较 SLE 组患者进行了 SLEDAI 积分评价, 研究显示疾病活动组 AnuA 和 ds-DNA

抗体阳性率明显高于疾病非活动组, 且疾病活动组 AnuA 的阳性率明显高于 ds-DNA 抗体 ( $P<0.05$ ), 见表 4。

| 表 4 各组 AnuA 与 ds-DNA 抗体水平比较 |          |                     |           |                          |           |
|-----------------------------|----------|---------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| 组别                          | <i>n</i> | AnuA[ <i>n</i> (%)] |           | ds-DNA 抗体[ <i>n</i> (%)] |           |
|                             |          | 阳性率                 | 阴性率       | 阳性率                      | 阴性率       |
| 疾病活动组                       | 92       | 81(88.04)*          | 11(11.96) | 58(63.04)                | 34(36.96) |
| 疾病非活动组                      | 85       | 46(54.12)*          | 39(45.88) | 32(37.65)                | 53(62.35) |
| 合计                          | 177      | 127(71.75)*         | 50(28.25) | 90(50.85)                | 87(49.15) |

\* :  $P<0.05$ , 与 ds-DNA 抗体阳性率比较。

## 3 讨 论

核小体是细胞质的真核细胞染色质的基本结构, 它主要来自于凋亡细胞, 在致病因素的作用下, 细胞内线粒体肿胀, 细胞膜破裂, 从而使核小体释放。核小体在 SLE 的发病过程中发挥着重要作用, 其作为体内重要的自身抗原, 可刺激机体 T 细胞的活化和 B 细胞的激活, 产生抗核小体抗体、抗 ds-DNA 抗体, 形成抗原抗体复合物并参与疾病的发生发展<sup>[4]</sup>。在 SLE 活动期, 外周血中性粒细胞和巨噬细胞的凋亡速度加快, 导致巨噬细胞对坏死细胞的清理障碍, 从而导致免疫异常。

有报道在狼疮肾炎患者组织中发现了 AnuA, 并已证实其参与了狼疮肾炎的发展。1990 年研究者首次在 dsDNA 抗体阳性的狼疮肾炎患者血清中检测出核小体, 证明核小体来自于凋亡细胞 DNA 的裂解<sup>[5]</sup>。本研究显示, AnuA 在 SLE 组中有较高的敏感度和特异度, 其敏感度和特异度分别为 48.6% 和 95.3%, 与国外报道略有差别, 可能与试剂不同、所选患者血清以及标本数量不同有关。而在 138 例其他风湿病患者血清中仅检测出 3 例阳性, 2 例为 MCTD 患者, 1 为 SS 患者, 可能将来会进一步向 SLE 方向发展。Carvalho 等<sup>[6]</sup>发现, AnuA 阳性的 SLE 患者发生狼疮肾炎的概率是阴性患者的 2 倍, AnuA 在 SLE 中的敏感度高于 ds-DNA 抗体和 Sm 抗体, 3 种抗体联合检测明显提高 SLE 检测的敏感度和特异度, 在 ds-DNA 抗体和 Sm 抗体阴性的 SLE 患者血清中也有一定的阳性率, 说明 AnuA 在疾病的诊断中, 弥补了其他抗体的不足, 提高了 SLE 的检出率。Shabana 等<sup>[7]</sup>报道, AnuA 与 SLE 患者的关节炎、颜面部红斑、口腔溃疡、肺部感染相关。吴东海等<sup>[8]</sup>报道, SLE 患者血清 AnuA 与补体 C3、C4 呈负相关, 与白细胞减少无关。本研究发现 AnuA 与蛋白尿, 皮疹, 低补体血症相关, 进一步说明 AnuA 与疾病活动度相关。报道差异可能与地域差异和检测方法有关。

SLE 的早期诊断和及时治疗至关重要, 以前认为 Sm 抗体是 SLE 的标记性抗体, ds-DNA 抗体与 SLE 的疾病活动性密切相关。然而, 近几年也发现一些 ds-DNA 抗体阴性的 SLE 患者也有肾脏受累和疾病活动发生。有研究报道 AnuA 与 SLE 的疾病活动性密切相关<sup>[9]</sup>。本研究显示, SLE 患者疾病活动组 AnuA 与 ds-DNA 抗体的阳性率明显高于疾病非活动组, 且疾病活动组 AnuA 的阳性率明显高于 ds-DNA 抗体的阳性率。研究还发现 AnuA 与 SLE 蛋白尿的发生相关, 由此证明, AnuA 也参与了狼疮肾炎的病理过程, AnuA 也可对 SLE 患者进行疾病监测, 其敏感度比 ds-DNA 抗体高。AnuA 与 ds-DNA 抗体同时检测能更好的监测 SLE 的疾病活动性, 对 SLE 的疾病治疗和疗效评估更有价值, 可以有(下转第 623 页)

的改变,必要时给予输注补充血小板治疗。

D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下形成的最小降解产物,是继发性纤溶的重要指标之一,其血清中含量增高说明机体有血栓形成且有纤维蛋白溶解发生<sup>[8]</sup>。本组资料中 D-二聚体危急在普通妇科和妇瘤科的患者中分别占 2.80% 和 2.37%,D-二聚体升高可能导致静脉血栓甚至肺栓塞等血栓性疾病的发生,所以对于普妇科和妇瘤科的患者(尤其是术后),要重视其 D-二聚体的变化情况。健康孕妇在分娩期体内凝血、抗凝和纤溶系统均发生明显改变,血液呈现高凝状态,这一生理变化为产后快速有效止血提供了物质基础,但也易导致产科弥散性血管内凝血<sup>[9]</sup>,本组资料中 D-二聚体危急在产科患者危急值报告中居于第二位,表明对于处于血液高凝状态的孕妇来说发生血栓的危险性增大,因此临床医生应当严密监测孕产妇 D-二聚体的变化,预防产后 DIC 的发生。由于本院急诊患者中孕妇占绝大多数,所以和产科危急值分布情况类似,D-二聚体危急在急诊患者中也较为常见。

新生儿高胆红素血症是新生儿时期常见疾病之一,重症时可引起胆红素脑病,造成严重的中枢神经系统后遗症,甚至引起死亡<sup>[10]</sup>。本组资料研究结果显示总胆红素危急在儿科危急值项目中居于首位,高达 16.92%,提示动态监测总胆红素的变化在新生儿科有极为重要的临床意义。另外,电解质危急报告中以血钾危急和血钙危急为主,且这两项报告危急主要集中在儿科,血钙的监测可以提示新生儿是否存在低钙血症,由于新生儿取血时静脉穿刺难,对于血钾危急报告,要注意鉴别诊断标本溶血导致的血钾假性升高和血钾危急。

综上所述,危急值报告制度作为医院质量管理的一项重要指标,不论临床还是医技科室,都应定期对危急值进行评估和分析,持续改进危急值报告制度。只有这样,才能制定出适合

医院自身特点的危急值,充分发挥危急值报告制度在临床中的作用。

## 参考文献

- [1] 徐炜新,孙杰. 信息化技术平台在检验危急值报告中应用价值的研究[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(19):2634-2635.
- [2] 张真路,刘泽金,赵耿生,等. 临床实验室危急值的建立与应用[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(4):452-453.
- [3] Howanitz PJ,Steindel SJ,Heard NV. Laboratory critical values policies and procedures: a college of American Pathologists Q-Probes Study in institutions[J]. Arch pathol Lab Med,2002,126(1):663-669.
- [4] 黄桂芹,张志深. 检验“危急值报告制度”在医疗安全管理中的重要性[J]. 中华医院管理杂志,2010,30(12):54.
- [5] 刘灿,王炳龙,林寿榕,等. 临床实验室危急值的应用研究[J]. 中华检验医学杂志,2013,36(6):565-568.
- [6] 李军,杨爱慈. 某医院检验科危急值项目评估分析[J]. 济宁医学院学报,2013,36(6):412-414.
- [7] 张莉,张国良,黄伟忠. 某院临床实验室危急值的统计分析和比较[J]. 检验医学与临床,2011,8(24):2966-2969.
- [8] 李燕. 孕产妇产前凝血指标和 D-二聚体检测分析及临床意义[J]. 检验医学与临床,2012,9(6):686-688.
- [9] 金丹霞,张勇军,徐婉萍,等. 不同孕期孕妇凝血指标和血脂及脂蛋白水平观察[J]. 检验医学与临床,2010,720(20):2206-2207.
- [10] 赖源,朱纯华,刘娜. 新生儿高胆红素血症与内毒素水平的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(2):245-246.

(收稿日期:2014-11-10)

(上接第 620 页)

效判断患者肾脏受累情况。狼疮肾炎是 SLE 的主要并发症之一,Manson 等<sup>[10]</sup>报道,AnuA 与抗 dsDNA 抗体高度相关,且与尿蛋白/肌酐、血浆清蛋白水平、肾脏疾病活动度密切相关。AnuA 在 SLE 的活动性方面有重要价值,特别是在抗 dsDNA 阴性时,AnuA 发挥着发挥着有力的补充作用。有研究发现核小体作为 SLE 的靶抗原,将成为治疗 SLE 的治疗方法。AnuA 对 SLE 的诊断具有灵敏度高和特异度强的优点,特别是对于 Sm 抗体和 dsDNA 阴性患者是很好的补充。综上所述,同时检测 AnuA、dsDNA 抗体和 Sm 抗体可以提高 SLE 的检出率,避免漏诊率。同时,可对 SLE 患者进行更有效的病情监测,减少并发症<sup>[11]</sup>。

## 参考文献

- [1] Su Y,Jia RL,Han L,et al. Role of anti-nucleosome antibody in the diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. Clin Immunol,2007,122(1):115-120.
- [2] 刘艳慧,王爱雪,孟新艳,等. 抗核小体抗体、抗双链 DNA 抗体和抗超敏双链 DNA 抗体与系统性红斑狼疮的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2013,30(7):453-455.
- [3] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum,1997,40(9):1725.
- [4] Wang DG,Hao L,Pan HF,et al. New evidence for roles of antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. Clin

Rheumatol,2012,31(2):399-400.

- [5] 郑朝晖,刘伟霞,雷永生,等. 抗核小体抗体阳性的狼疮肾炎临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志,2012,28(6):435-438.
- [6] Carvalho JF,Viana VS,Borba EF,et al. High-titer antichromatin antibody is associated with proliferative class IV of lupus nephritis[J]. Clin Rheumatol,2008,27(11):1417-1421.
- [7] Shabana AA,El-Ghawet AE,Machaly SA,et al. Anti-chromatin and anti-histone antibodies in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Rheumatol,2009,28(6):673-678.
- [8] 吴东海,祖宁,张荣富. AnuA、抗 dsDNA 及抗 C1q 抗体在系统性红斑狼疮及狼疮肾炎诊断中的作用[J]. 中日友好医院学报,2007,21(1):5-8.
- [9] Bizzaro N,Villalta D,Giavarina D,et al. Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus: A systematic review and a study of metanalysis[J]. Autoimmun Rev,2012,12(2):97-106.
- [10] Manson JJ,Ma A,Rogers P,et al. Relationship between anti-dsDNA,anti-nucleosome and anti-alpha-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis:a prospective longitudinal study[J]. Arthritis Res Ther,2009,11(5):154.
- [11] 苏利沙,张根豪,邓少丽,等. 常用免疫抑制剂治疗对系统性红斑狼疮患者淋巴细胞亚群的影响[J]. 郑州大学学报:医学版,2014,49(2):236-239.

(收稿日期:2014-10-16)