

· 论 著 ·

系统性硬化症患者 PM-Scl 抗体检测的临床意义

叶 杨¹, 高晓梅¹, 杨南萍²

(1. 泸州医学院附属医院风湿免疫科, 四川泸州 646000;

2. 四川大学华西临床医学院风湿免疫科, 四川成都 610041)

摘要:目的 分析并探讨系统性硬化症(SSc)患者血清多发性肌炎-硬化症(PM-Scl)抗体检测的临床意义。方法 选取 2009~2012 年通过典型临床表现或皮肤病理活检确诊为 SSc 的 315 例住院患者, 根据自身抗体谱表达不同, 分为 PM-Scl 抗体阳性(PM-Scl⁺)组 90 例、Scl-70 抗体阳性(Scl-70⁺)组 70 例、抗着丝点抗体阳性(ACA⁺)组 75 例和抗体阴性组 80 例, 分析并比较各组患者皮肤及内脏损害严重程度。结果 PM-Scl⁺组临床表现多样, 肌炎发生率与其他 3 组比较明显升高($P < 0.05$); Scl-70⁺组内脏器官损害发生率比 PM-Scl⁺组高(均 $P < 0.05$); ACA⁺组皮肤色素加深、雷诺现象、毛细血管扩张发生率比 PM-Scl⁺组高, 而肺间质、心脏、肾脏损害发生率降低(均 $P < 0.05$)。结论 对 SSc 患者血清 PM-Scl 抗体表达水平的分析, 有助于加深临床医师对 SSc 常见自身抗体的理解, 并作出正确的病情评估。

关键词: 系统性硬化症; 抗多发性肌炎-硬化症抗体; 抗 Scl-70 抗体; 抗着丝点抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.17.030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)17-2526-03

Clinical significance of PM-Scl antibody detection in systemic scleroderma

Ye Yang¹, Gao Xiaomei¹, Yang Nanping²

(1. Immunology Department, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. Immunology Department, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: **Objective** To analyze and discuss the expression of serum polymyositis-scleroderma(PM-Scl) antibody and its clinical significance in patients with systemic scleroderma(SSc). **Methods** 315 hospitalized patients diagnosed with scleroderma by typical clinical manifestations or skin pathology from 2009 to 2012 were enrolled in the study. All patients were grouped into PM-Scl antibody positive(PM-Scl⁺) group(90 cases), Scl-70 antibody positive(Scl-70⁺) group(70 cases), anti-centromere antibody positive(ACA⁺) group(75 cases) and antibody negative group(80 cases) according to autoantibody spectrum. The severity of skin and visceral damage among all the groups were analyzed and compared. **Results** Patients in PM-Scl⁺ group were characterized with different clinical manifestations. Compared with the other 3 groups, the incidence of myositis in PM-Scl⁺ group was significantly higher(all $P < 0.05$); patients in Scl-70⁺ group had higher incidence of visceral organ damage than PM-Scl⁺ group(all $P < 0.05$). The incidence of skin lesions, Raynaud's phenomenon and capillary expansion in ACA⁺ group were higher than that of PM-Scl⁺, while the incidence of interstitial lung disease, heart disease and kidney disease were lower(all $P < 0.05$). **Conclusion** It is helpful for clinicians' further understanding of common autoantibodies in Ssc patients and making correct assessment of the disease through analyzing the expression of PM-Scl antibody.

Key words: scleroderma, systemic; anti-polymyositis-scleroderma antibody; anti-Scl-70 antibody; anti-centromere antibody

系统性硬化症(SSc)是一种病因未明,以小血管结构和功能异常为主要表现,并逐渐出现皮肤和内脏器官的纤维组织增生、硬化,最后萎缩的自身免疫性疾病^[1]。本病分为局限型和弥漫型两类。该病患者体内存在多种自身抗体,包括抗多发性肌炎-硬化症(PM-Scl)抗体、抗 Scl-70 抗体、抗着丝点抗体(ACA)、抗核糖核蛋白(RNP)抗体、抗核抗体(ANA)等。目前认为抗 Scl-70 为弥漫型硬化症的标记性抗体,而 ACA 为局限性硬化症的标记性抗体,但 SSc 其他抗体的研究及报道甚少,尤其是 PM-Scl 抗体,故对 315 例 SSc 患者的抗可提取核抗原抗体(ENA)进行分析,探讨 PM-Scl 抗体在 SSc 中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009~2012 年在泸州医学院附属医院和华西医院确诊为 SSc 的 315 例住院患者,其中男 182 例、女 133 例,男女比为 1.37:1;年龄 37~65 岁,平均(45.9±7.2)

岁,疾病诊断均符合美国风湿病协会 1980 年提出的 SSc 诊断标准^[2]。(1)主要标准:手指和掌指关节以上皮肤对称性增厚、绷紧和硬化。这类变化可累及整个肢体、面部和颈及躯干(胸和腹部)。(2)次要标准:①手指硬化症,上述改变仅限于手指;②手指的凹陷性瘢痕或指垫组织消失,缺血所致的指尖凹陷或指垫组织消失;③双侧肺基底纤维化,标准胸片上显示双侧网状的线形或线形结节状阴影,以肺的基底部分明显;可呈弥散性斑点或“蜂窝肺”外观。这些改变不能归因于原发性肺部病变,凡是具备上述 1 项主要标准或 2 项次要标准者,即可以诊断为 SSc。

1.2 方法

1.2.1 ENA 抗体检测 ENA 抗体(不包括 PM-Scl 抗体)检测采用免疫印迹法,检测仪器为德国欧蒙公司生产的免疫印迹仪(操作步骤严格按照说明书)。

1.2.2 PM-Scl 抗体检测 采用上海裕平生物科技有限公司

提供的 PM-Scl 抗体酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(操作严格按照说明书)。

1.2.3 临床表现及内脏损害判定 (1)皮肤硬化积分:采用 Rodnan 全身皮肤硬度积分法^[3],通过手触摸患者全身皮肤 26 个部位,对皮肤硬度进行评分。0 为正常,1 为轻度硬化,2 为中度硬化,3 为重度硬化,4 为极重度硬化。将各部位积分相加为每例患者总的皮肤硬度积分。(2)色素加深:临床判断或皮肤病理活检发现基底层有色素沉着。(3)毛细血管扩张:根据皮肤病检结果或皮肤黏膜出现红色、紫红色斑点、线状损害。(4)雷诺现象:患者有四肢皮肤在受凉或浸冷水后出现颜色由白和或变紫,再到红的过程。(5)指端病变:包括指垫消失、变薄,指尖瘢痕小凹、腊肠指、溃疡、坏疽。(6)肌炎:病理活检证实有肌纤维变性坏死或心电图提示肌源性损害或临床表现有肌无力及肌痛+肌酸激酶高于正常值上限。(7)关节炎:临床判断关节肿胀、疼痛。(8)肺间质改变:胸片或胸部 CT 提示有纤维条索影、结节影、弥漫斑片影等,并排除原发性肺部病变。(9)食管受累:上消化道造影显示食道蠕动减缓、食道壁结构改变或患者主诉有明显的吞咽梗阻感,并排除食管原发疾病。(10)心脏病变:心电图提示有异常改变或心脏彩超提示瓣膜或房室形态变化,排除原发性心脏器质性病变。(11)肾脏病变:以肌酐高于正常值上限或者 B 超提示肾脏有形态学改变,并排除原发性肾脏疾病。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,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 PM-Scl⁺ 组与 Scl-70⁺ 组临床表现及内脏损害发生率的

表 2 4 组患者 5 种临床表现发生率的比较[n(%)]

分组	n	皮肤色素加深	毛细血管扩张	雷诺现象	指端病变	肌炎
PM-Scl ⁺ 组	90	50(55.6) ^{△#}	42(46.7) ^{△#}	38(42.2) [△]	65(72.2)* [#]	81(90.0)* ^{△#}
Scl-70 ⁺ 组	70	46(65.7)	20(28.6)	28(40.0)	62(88.6)	26(37.1)
ACA ⁺ 组	75	66(88.0)	70(93.3)	72(96.0)	51(68.0)	5(6.7)
抗体阴性组	80	25(31.3)	65(81.3)	46(57.5)	14(17.5)	27(33.8)

*: $P < 0.05$, 与 Scl-70⁺ 组比较; [△]: $P < 0.05$, 与 ACA⁺ 组比较; [#]: $P < 0.05$, 与抗体阴性组比较。

表 3 4 组患者 4 种内脏损害发生率的比较[n(%)]

分组	n	肺间质病变	食道病变	心脏病变	肾脏病变
PM-Scl ⁺ 组	90	32(35.6)* [△]	41(45.6)* ^{△#}	36(40.0)* ^{△#}	10(11.1)* [△]
Scl-70 ⁺ 组	70	57(81.4)	53(75.7)	45(64.3)	25(35.7)
ACA ⁺ 组	75	12(16.0)	52(69.3)	6(8.0)	2(2.7)
抗体阴性组	80	25(31.3)	20(25.0)	12(15.0)	5(6.3)

*: $P < 0.05$, 与 Scl-70⁺ 组比较; [△]: $P < 0.05$, 与 ACA⁺ 组比较; [#]: $P < 0.05$, 与抗体阴性组比较。

3 讨 论

SSc 患者体内可存在多种抗体,包括抗 RNP、抗 PM-Scl、抗 Scl-70、ACA 等抗体,甚至包括抗 SM、ds-DNA 抗体^[4-5],其中抗 Scl-70 及 ACA 抗体研究较多,前者是弥漫性硬化症标记性抗体,后者是局限性硬化症标记性抗体,前者阳性的患者较易出现内脏损害,后者常与 CREST 综合征息息相关(皮下钙化、雷诺现象、食道蠕动功能下降、指端硬化、毛细血管扩张),

比较 两组患者在年龄、皮肤色素加深、毛细血管扩张和雷诺现象发生率方面,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。PM-Scl⁺ 组皮肤硬化积分、指端病变和内脏损害发生率明显低于 Scl-70⁺ 组,肌炎发生率明显高于 Scl-70⁺ 组(均 $P < 0.05$),见表 1~3。

2.2 PM-Scl⁺ 组与 ACA⁺ 组临床表现及内脏损害发生率的比较 两组患者在年龄、皮肤硬化积分方面比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。PM-Scl⁺ 组皮肤色素加深、毛细血管扩张、雷诺现象、食道病变发生率明显低于 ACA⁺ 组,而肌炎、肺脏、心脏、肾脏损害发生率明显高于后者(均 $P < 0.05$),见表 1~3。

2.3 PM-Scl⁺ 组与抗体阴性组临床表现及内脏损害发生率的比较 两组患者年龄、皮肤硬化积分、雷诺现象、肺间质病变及肾脏损害发生率等方面比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。PM-Scl⁺ 组皮肤色素加深、指端病变、肌炎、食道、心脏损害发生率明显高于抗体阴性组,但毛细血管扩张发生率明显低于后者(均 $P < 0.05$),见表 1~3。

表 1 4 组患者年龄和皮肤硬化积分比较($\bar{x} \pm s$)

分组	年龄(岁)	皮肤硬化积分
PM-Scl ⁺ 组	43.1 \pm 9.8	143 \pm 13.6*
Scl-70 ⁺ 组	42.6 \pm 6.4	217 \pm 19.3
ACA ⁺ 组	40.9 \pm 7.8	130 \pm 23.1
抗体阴性组	40.4 \pm 8.2	169 \pm 11.8

*: $P < 0.05$, 与 Scl-70⁺ 组比较。

内脏损害发生率较小,这与本研究结果相符。除此之外,其他抗体研究相对较少,而本试验旨在通过对 PM-Scl 抗体的研究,找出 PM-Scl 抗体阳性 SSc 患者的一些临床特征。

PM-Scl 抗体首先被发现于 1977 年,并首先在肌炎或皮肌炎的患者中发现,故认为是与肌炎相关的自身抗体,被暂时命名为 PM-1 抗体。但随着研究的深入,在 SSc 患者中同样出现了 PM-Scl 抗体,因而将此抗体正式命名为 PM-Scl 抗体。直到现在,已有一些相关资料显示 PM-Scl 抗体可存在于多种自身免疫性疾病中,但阳性率均不高,分别为肌炎(8%)、SSc(3%)、肌炎/硬化症重叠综合征(25%)^[6-7]。虽然仅 24% 左右的重叠综合征出现 PM-Scl 抗体阳性,但是 PM-Scl 抗体阳性者 50% 易患重叠综合征,这也解释了本研究 PM-Scl 阳性的硬化症患者临床表现的多样性。同样,PM-Scl 抗体的阳性率虽然不高,但是几乎仅存在于多发性肌炎^[8]、SSc^[5] 及重叠综合征中。这表明 PM-Scl 抗体虽然诊断价值不高,但与某些疾病具有很好的相关性,而且很有可能具有上述疾病的临床表现(本研究中肌炎表现明显)。而 PM-Scl 抗体阳性的 SSc 中,80% 是

局限型 SSc, 20% 是弥漫型^[9], 女性多于男性且主要是白种人。有研究证实, 在 67 例非白种人 SSc 患者中, 仅 5 例 PM-Scl 抗体阳性^[10]。对大样本的肌炎或重叠综合征的日本患者分析, 未检测到 PM-Scl 抗体^[7], 本试验 PM-Scl 抗体阳性患者较多, 可能与针对性选取样本有关。

PM-Scl 抗体少见儿童患者, 有文献报道在 23 例 PM-Scl 抗体阳性患者中仅 5 例为儿童, 其中 3 例为 SSc^[11]。14 例 PM-Scl 阳性的儿童患者, 10 岁以前多数以关节症状为主, 伴有 SSc 的一些特征, 如手指末端结痂、反复溃疡、指骨溶解等, 但手及指关节皮肤硬化不明显。易出现肌无力及皮肌炎的皮肤病变。与典型的 SSc 或皮肌炎相比, 这 14 例儿童的疗效差, 有慢性化发展趋势。在几年随访过程中, 该 14 例患者血清中 PM-Scl 抗体始终阳性, 且滴度不随病情变化, 甚至在临床缓解期仍阳性。

有资料显示 PM-Scl 抗体可见于任何年龄段患者^[12]。在临床表现方面, 肌炎及肌酸肌酶升高者占 82%、关节炎者占 89%, 但有症状者多为单纯性肌炎或 SSc 患者。关节病变一般累及手、指小关节, 可出现侵蚀性病变, 雷诺现象也比较常见^[13]。此外该抗体阳性者还可出现食管病变、轻度间质性肺炎^[13], 这在本研究中均有体现, 但心脏、肾脏受损少见与本研究不符, 这可能与一些干扰因素的存在有关, 如药物、感染因素等。一般情况下, PM-Scl 抗体一旦出现, 将持续阳性, 滴度不随病情变化^[14], 而 PM-Scl 抗体通常单独出现, 极少伴有 ds-DNA 及其他可溶性核抗原抗体^[15]。

通过以上分析, 不难发现, 当 PM-Scl 抗体单独出现时, 没有特异性, 也不代表疾病活动性, 但其临床表现往往是一些自身免疫性疾病的先兆。因此, 一旦患者血清出现 PM-Scl 抗体阳性但还没有演化为某一种自身免疫性疾病时, 给予一定干预治疗, 则可能会阻止或延缓疾病的发生、发展。反之, 当 PM-Scl 抗体和其他抗体合并存在时, 其临床意义还有待进一步研究。

参考文献

[1] 叶任高. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 933-933.
[2] Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee [J]. Arthritis

Rheum, 1980, 23(5): 581-590.

- [3] Steen VD, Medsger TA, Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis[J]. Ann Intern Med, 1982, 97(5): 652-659.
[4] 白伊娜, 王迁, 胡朝军, 等. 中国系统性硬化症患者硬皮病相关自身抗体检测及其临床意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2011, 31(5): 452-455.
[5] Krzyszczyk ME, Li Y, Ross SJ, et al. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies[J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(10): 1333-1339.
[6] Brouwer R, Pruijn GJ, van Venrooij WJ. The human exosome: an autoantigenic complex of exoribonucleases in myositis and scleroderma[J]. Arthritis Res, 2001, 3(2): 102-106.
[7] 高崎芳成. 抗 PM-Scl 抗体[J]. 日本临床, 2010, 68(6 增刊 TN. 980): 548-550.
[8] 袁凯, 王国春, 卢昕. 炎性肌病特异性自身抗体研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(4): 274-277.
[9] Koschik RW, Fertig N, Lucas MR, et al. Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2012, 30(2 Suppl 71): S12-16.
[10] 刘萍. ANA 谱检测对自身免疫性疾病诊断的临床意义[J]. 哈尔滨医药, 2012, 32(2): 135-136.
[11] 陈星, 张源潮. 儿童混合性结缔组织病[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(6): 470-473.
[12] Török L, Dankó K, Cserni G, et al. PM-SCL autoantibody positive scleroderma with polymyositis (mechanic's hand; clinical aid in the diagnosis)[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004, 18(3): 356-359.
[13] Vanderghenst F, Ocmant A, Sordet C, et al. Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients[J]. Clin Exp Rheumatol, 2006, 24(2): 129-133.
[14] 吴冬梅, 朱桂华, 陈景华. 抗核抗体谱检测结果的临床评价[J]. 中国医药指南, 2011, 9(31): 96-98.
[15] 张道强, 隋秀梅, 宫峰岩, 等. 87 例抗核抗体斑点型阳性患者血清特异性抗核抗体谱分析[J]. 国际免疫学杂志, 2009, 32(1): 82-84.

(收稿日期: 2015-04-14)

(上接第 2525 页)

不同病情临床分期, 以及治疗前后的分析; 缺乏其他肝炎病毒(如丙型肝炎)的比较研究。这些将在日后的观察研究中进行补充。

综上所述, 现代检验技术的发展为临床疾病的诊疗提供大量准确的信息, 血细胞分析(血常规)报告已经不仅仅是一种细胞数量检测的项目, 更应该提供给临床医生关于血细胞形态学方面的信息, 往往这些形态改变的信息与疾病的发生、变化, 以及疾病的治疗预后非常重要、紧密的关联, 需要检验工作者更多地去发掘这些良好的指标、参数。

参考文献

[1] Ferrari C. HBV and the immune response[J]. Liver Int, 2015, 35(Suppl 1): S121-128.

- [2] 史鸣树, 闵建荣. 乙型肝炎病毒性肝炎[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009.
[3] 黄黎. 病毒感染患者的淋巴细胞及单核细胞 VCS 参数与异型淋巴细胞的临床特点研究[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(1): 81-83.
[4] 丁宁, 黄丽利, 刘妍, 等. 乙肝患者 HBV 特异性细胞毒 T 淋巴细胞的分析[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(4): 361-364.
[5] 王晓欧, 陈小剑, 舒旷怡, 等. Sysmex XE2100 血液分析仪散点图对检测异型淋巴细胞的值[J]. 检验医学, 2012, 27(5): 379-381.
[6] 胡忠圣, 朱易华, 曹兴建, 等. 乙肝病毒感染患者血液淋巴细胞和单核细胞 VCS 参数变化研究[J]. 交通医学, 2012, 26(6): 558-561.
[7] 李广明. 慢性 HBV 病毒感染者 T 淋巴细胞亚群变化的临床研究[J]. 中国实用医药, 2013, 8(29): 87-88.

(收稿日期: 2015-04-20)