

• 论 著 •

2 325 例患者抗核抗体核型与抗核抗体谱检测结果分析

钟海平, 王建中[△]

(江西省新余市新钢中心医院检验科 338001)

摘要:目的 探讨抗核抗体(ANA)核型与抗核抗体谱(ANAs)检测的临床应用价值。方法 分别采用间接免疫荧光法(IIF)和线性免疫印迹法(LIA)对 2 325 例自身免疫性疾病(AID)确诊及疑似患者 ANA 和 ANAs 进行检测,分析 ANA 核型和 ANAs 检测结果。结果 2 325 例患者中,检出 ANA 阳性 896 例,阳性率为 38.54%,女性患者阳性率(45.46%)高于男性患者(18.46%, $P<0.05$),常见荧光核型为核颗粒型、核均质型、核仁型;检出 ANAs 阳性 816 例,阳性率为 35.10%,阳性率较高的分别为抗干燥综合征(SS)-B 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 SS-A 抗体等。两种方法检测结果一致率为 91.66%。结论 IIF 法 ANA 检测结果和 LIA 法 ANAs 检测结果具有一定的相关性,但并不完全一致;二者联合检测具有互补性,可提高检出率,避免漏诊。

关键词:抗核抗体; 自身免疫性疾病; 线性免疫印迹法; 间接免疫荧光法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.11.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)11-1517-03

Analysis of anti-nuclear antibody and anti-nuclear antibody spectrum in 2 325 patients

ZHONG Haiping, WANG Jianzhong[△]

(Clinical Laboratory, XinSteel Center Hospital, Xinyu, Jiangxi 338001, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of anti-nuclear antibody(ANA) and anti-nuclear antibody spectrum(ANAs) detection. **Methods** A total of 2 325 patients with or suspected with autoimmune diseases(AID) were enrolled and detected for ANA and ANAs by using indirect immunofluorescence assay(IIF) and linear immunoblot assay(LIA) respectively. All detected results were analyzed. **Results** Among 2 325 patients, 896 cases(38.54%) were positive with ANA, with positive rate of 45.46% in female patients, which was higher than the 18.46% of male patients($P<0.05$), and the common fluorescence patterns were nuclear particle pattern, nuclear homogeneous pattern and the nucleolus pattern. 816 cases(35.10%) were positive with ANAs, and the positive rates of anti-Sjogren's syndrome(SS)-B antibody, anti Ro-52 antibody and anti SS-A antibody were relatively higher. The consistency rate of the two methods was 91.66%. **Conclusion** ANA and ANAs detection could be with certain correlation, but might be not completely consistent, detection could improve the detection rate and reduce the missed detection rate.

Key words: anti-nuclear antibody; autoimmune diseases; linear immunoblot assay; indirect immunofluorescence assay

抗核抗体(ANA)传统定义为抗细胞核抗原成分的自身抗体的总称^[1-2]。随着研究的深入,人们对 ANA 靶抗原的认识范围扩大到了整个细胞。因此,现代的 ANA 泛指抗细胞内所有抗原成分的自身抗体的总称^[3]。ANA 无器官和种属特异性,主要存在于外周血中,在自身免疫性疾病(AID)患者外周血中可检出高滴度的 ANA。临床主要采用间接免疫荧光法(IIF)和线性免疫印迹法(LIA)进行 ANA 及 ANA 谱(ANAs)检测。本研究回顾性分析了 2 325 例疑似或确诊 AID 患者 IIF-ANA、LIA-ANAs 检测结果,旨在探讨两种检测方法的临床应用价值。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 7 月 1 日至 2015 年 12 月 30 日于本院诊治的疑似或确诊 AID 患者 2 325 例,男 596 例、女 1 729 例,年龄 3~85 岁,平均(41±3.9)岁。

1.2 仪器与试剂 IIF 法 ANA-IgG 检测试剂盒、LIA 法 ANAs-IgG 检测试剂盒购自欧蒙(杭州)医学实验诊断有限公司。BH2 型荧光显微镜购自日本 Olympus 公司。

1.3 方法 采用不含抗凝剂的真空采血管采集患者晨起空腹静脉血 3~5 mL,静置 1 h 后 3 500 r/min 离心 15 min(离心半径 10 cm),分离血清标本。严格按照 IIF 法 ANA-IgG 检测试剂盒和 LIA 法 ANAs-IgG 检测试剂盒说明书的要求进行血清 ANA、ANAs 检测。结果判读参照试剂盒说明书。共检测 14

种 ANAs 抗体,包括抗核糖核蛋白(nRNP)抗体、抗 Sm 抗体、抗干燥综合征(SS)-A 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 SS-B 抗体、抗硬皮病(Scl)-70 抗体、抗多发性肌炎(PM)-Scl 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗着丝粒蛋白 B(CENPB)抗体、抗增殖细胞核抗原(PCNA)抗体、抗组蛋白抗体、抗核糖体 P 蛋白(rRNP)抗体、抗核小体抗体和 M2 型抗线粒体抗体(AMA-M2)。

1.4 统计学处理 采用 Microsoft Excel 2007 软件建立数据库并对数据进行处理和统计学分析。计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验, $P<0.05$ 表示比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IIF 法 ANA 检测结果 2 325 例患者中,检出 ANA 阳性 896 例,阳性率为 38.54%,常见荧光模式包括核颗粒型 363 例、核均质型 129 例、核仁型 89 例。 ≤ 30 岁患者 ANA 阳性率为 18.97%(70/369), $> 30 \sim < 60$ 岁患者 ANA 阳性率为 43.06%(481/1 117), ≥ 60 岁患者 ANA 阳性率为 41.12%(345/839)。1 729 例女性患者中,共检出 ANA 阳性 786 例,阳性率为 45.46%;596 例男性患者中,共检出阳性 110 例,阳性率为 18.46%。女性患者 ANA 阳性率高于男性患者($P<0.05$)。ANA 检测结果见表 1。

2.2 LIA 法 ANAs 检测结果 2 325 例患者中,共检出 ANAs 阳性 816 例,阳性率为 35.10%,阳性率较高的分别为抗 SS-B

抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 SS-A 抗体等。816 阳性标本中,287 例标本仅有 1 项 ANA 阳性,占 35.17%;529 例标本为二联及二联以上同时阳性,占 64.83%。ANAs 检测结果见表 2。

表 1 ANA 检测结果[%(n/n)]			
ANA 核型	构成比	男性占比	女性占比
核颗粒型	40.51(363/896)	12.40(45/363)	87.60(318/363)
核均质型	14.40(129/896)	9.30(12/129)	90.70(117/129)
核仁型	9.93(89/896)	15.73(14/89)	84.27(75/89)
胞浆颗粒型	3.57(32/896)	12.50(4/32)	87.50(28/32)
着丝点型	4.58(41/896)	12.20(5/41)	87.80(36/41)
核膜型	4.24(38/896)	18.42(7/38)	81.58(31/38)
两种及两种以上核型	22.77(204/896)	11.27(23/204)	88.73(181/204)

2.3 两种方法检测结果比较 896 例 IIF 法 ANA 检测阳性结果标本中,137 例为 LIA 法 ANAs 检测结果阴性;816 例 LIA 法 ANAs 检测结果阳性标本中,57 例为 IIF 法 ANA 检测结果阴性;2 325 例标本中,759 例标本两种方法检测结果均为阳性,1 372 例标本两种方法检测结果均为阴性,检测结果一致率为 91.66%(2 131/2 325),见表 3。IIF 法检测 ANA 阳性率(38.54%)略高于 LIA 法检测 ANAs 阳性率(35.10%),但比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两种方法检测结果均为阳性的 759 例 ANA 核型与 ANAs 谱检测结果对比分析见表 4,核颗粒型多为抗 SS-B 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 SS-A 抗体阳性,两种及两种以上核型多为抗 SS-B 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 nRNP 抗体阳性,核均质型多为抗 SS-B 抗体、抗 Ro-52 抗体、

抗组蛋白抗体阳性。

表 2 ANAs 检测结果	ANA 检测结果	
	阳性例数(n)	占总标本阳性率(%)
ANA 类型		
抗 nRNP 抗体	156	6.71
抗 Sm 抗体	96	4.13
抗 SS-A 抗体	162	6.97
抗 Ro-52 抗体	360	15.48
抗 SS-B 抗体	420	18.06
抗 Scl-70 抗体	102	4.39
抗 PM-Scl 抗体	24	1.03
抗 Jo-1 抗体	24	1.03
抗 CENPB 抗体	12	0.52
抗 PCNA 抗体	54	2.32
抗核小体抗体	42	1.81
抗组蛋白抗体	84	3.61
抗 rRNP 抗体	84	3.61
AMA-M2	78	3.35

表 3 两种方法检测结果(n)			
IIF 检测	LIA 检测		合计
	阳性	LIA 阴性	
阳性	759	137	896
阴性	57	1 372	1 429
合计	816	1 509	2 325

表 4 ANA 核型与 ANAs 谱检测结果对比(n)

ANAs 类型	ANA 核型核颗粒型	核均质型	核仁型	胞浆颗粒型	着丝点型	核膜型	两种及两种以上核型
抗 nRNP 抗体	26	9	6	0	0	5	18
抗 Sm 抗体	18	8	4	1	2	1	9
抗 SS-A 抗体	35	7	6	4	3	6	13
抗 Ro-52 抗体	80	20	9	8	10	6	37
抗 SS-B 抗体	90	21	11	2	10	9	38
抗 Scl-70 抗体	27	7	0	0	0	0	11
抗 PM-Scl 抗体	1	1	4	0	0	0	0
抗 Jo-1 抗体	1	4	1	0	0	0	0
抗 CENPB 抗体	1	2	1	0	5	0	1
抗 PCNA 抗体	1	3	3	0	0	1	6
抗核小体抗体	5	8	5	2	0	0	7
抗组蛋白抗体	13	14	6	2	2	0	11
rRNP 抗体	10	6	5	5	1	1	8
AMA-M2	12	7	3	5	0	0	8

3 讨 论

AID 是在内因与外因的共同作用下,机体自身免疫应答失控,反应过度,直接或间接破坏自身组织,并引起相应器官病变或临床症状的一类疾病^[4]。AID 潜伏期较长,没有器官特异性和种属特异性,临床表现多样,诊断较为困难。自身抗体是 AID 的重要标志物,因此 ANA 和 ANAs 检测是 AID 诊断、鉴别诊断、病情评价的重要依据。

本文回顾性分析了 2 325 例确认及疑似 AID 患者 ANA 和 ANAs 检测结果的相关性及一致性。本研究显示,22.77% 的患者变现为两种以上 ANA 核型阳性,64.83 的患者表现为

ANAs 多项同时阳性。核颗粒型多为粗细混合型,很难完全分开,因此统一命名核颗粒型。女性患者 ANA 阳性率(45.46%)高于男性患者(18.46%, $P<0.05$);不同年龄组患者 ANA 阳性率也表现不一,>30~<60 岁患者阳性率最高,≥60 岁患者次之,≤30 岁组患者最低,提示 ANA 阳性具有明显的年龄与性别特点。老年患者阳性率较高,但常表现低滴度的颗粒型,而健康老年人或其他非结缔组织病患者外周血中也可检出低滴度 ANAs,与类似研究报道结果相近^[5]。本研究数据显示,2 325 例患者中,IIF 法 ANA 检测结果阳性 896 例(38.54%),荧光核型以核颗粒型、核均质型、核仁型、着丝点型

较为常见;LIA 法 ANAs 检测结果检出阳性 816 例(35.10%),出现比例较高的为抗 SS-B 抗体、抗 Ro-52 抗体和抗 SS-A 抗体。ANA 检测阳性率与文献^[6-7]报道相近,但高于高仕萍等^[8]的研究,可能与受检人群组成不同有关,高仕萍等^[8]的研究对象包括部分体检人员,阳性率较低,而本研究纳入研究对象均为临床就诊患者,且 60 岁患者较多,占比为 36.09%。IIF 法检测阳性率略高于 LIA 法,二者检测结果一致率达到 91.66%,137 例标本 IIF 法检测结果阳性而 LIA 法检测结果阴性,51 例标本 LIA 检测结果阳性而 IIF 法检测结果阴性。ANA 检测结果为阳性,而 ANAs 检测结果为阴性,可能是由于 ANA 不仅与 AID 有关,还存在于许多慢性疾病(如慢性肝炎、肝硬化)和部分肿瘤(肺癌、骨髓瘤、淋巴瘤)患者外周血中^[9]。高仕萍等^[8]认为 ANA 检测结果为阴性,而 ANAs 检测结果为阳性,可能是由于患者处于疾病早期阶段,ANA 水平较低,难以检出,也有可能是由于患者经治疗后病情缓解,ANA 含量下降。也有学者认为,临床常用 ANA 检测试剂所检测的抗体类型为 IgG,但 ANA 还有 IgD、IgE,因此存在假阴性结果^[9]。本研究结果表 4 数据显示,一种 ANA 荧光核型可表达为多种特异性 ANAs 阳性,而一种特异性 ANAs 也可表现出一类或几类 ANA 荧光核型。其中,核颗粒型多为抗 SS-B 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 SS-A 抗体阳性,两种及两种以上核型多为抗 SS-B 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 nRNP 抗体阳性,核均质型多为抗 SS-B 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗组蛋白抗体阳性,与类似研究报道稍有差别,可能与研究对象中的 AID 患者构成比例不同有关^[10]。

综上所述,联合检测 ANA 和 ANAs 可提高阳性检出率,增加检测结果特异性,对 AID 等疾病的诊断、治疗有较大的应用价值。

(上接第 1516 页)

[18] Su TH, Chen PJ, Chen TC, et al. The clinical significance of occult hepatitis B transfusion in Taiwan—a look-back study[J]. *Transfus Med*, 2011, 21(1): 33-41.

[19] Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation[J]. *J Viral Hepat*, 2010, 17(1): 1-15.

[20] Samal J, Kandpal M, Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult HBV infection[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(1): 142-163.

[21] Raimondo GG, Mondello S. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(5): 743-746.

[22] Ye X, Yang B, Zhu W, et al. Six-year pilot study on nucleic acid testing for blood donations in China[J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 49(2): 318-322.

[23] 黄力勤, 姚凤兰, 葛红卫. 核酸检测系统联检与鉴别检测结果不一致原因分析[J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(8): 802-806.

[24] 王东, 邓雪莲, 周璐, 等. 大连地区无偿献血者隐匿性乙型肝炎病毒感染 pre-S/S 区基因分析[J]. *中国输血杂志*, 2015, 28(1): 26-31.

[25] 涂东晋, 赵亮, 林授, 等. 福州地区献血者人群隐匿性乙型肝炎病毒感染及其基因型与 S 区突变的研究[J]. *中国输血杂志*, 2015, 28(5): 523-527.

参考文献

- [1] 朱蓉, 孙明忠, 居会祥, 等. 2 771 例抗核抗体谱检测结果分析[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(1): 13-16.
- [2] 武彩红, 银广悦, 张继领. 抗核抗体谱的检测在临床应用中的研究进展[J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(2): 119-122.
- [3] 代方英. 自身免疫性疾病检查抗核抗体与可提取的核抗原谱的临床意义[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(4): 161.
- [4] 许渊. 抗核抗体谱在自身免疫性疾病中的临床应用[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(8): 945-946.
- [5] 李炎梅, 莫思健, 梁太英, 等. 抗核抗体荧光模型特异性抗体谱及滴度与自身免疫性疾病的关联性研究[J]. *中国临床新医学*, 2014, 11(12): 1006-1009.
- [6] 李艳, 孙家祥, 鄂建飞. 1725 例血清抗核抗体及抗核抗体谱检测结果分析[J]. *西部医学*, 2012, 24(3): 584-585.
- [7] 李琳芸. 1801 例抗核抗体检测结果及临床分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(10): 1217-1220.
- [8] 高仕萍, 杨文勇, 资云菊, 等. 抗核抗体和抗核抗体谱联合检测在自身免疫性疾病诊断中的临床应用价值[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(2): 222-223.
- [9] 申静. 抗核抗体与抗核抗体谱检测结果 567 例回顾性分析[J]. *基层医学论坛*, 2014, 18(32): 4398-4399.
- [10] 郑金菊, 牟晓峰. 抗核抗体核型检测与特异性抗核抗体谱检测的对比分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(20): 2813-2815.

(收稿日期: 2016-11-15 修回日期: 2017-01-21)

[26] 邹峥嵘, 谢云峥, 伍晓菲, 等. 上海地区无偿献血者乙型肝炎病毒隐匿性感染情况和突变分析[J]. *中国输血杂志*, 2013, 26(8): 701-704.

[27] 杜鹏, 郑欣, 许晓娟, 等. 深圳地区无偿献血人群隐匿性乙型肝炎病毒感染血清学和分子生物学特征分析[J]. *中国输血杂志*, 2014, 27(5): 479-484.

[28] Yang Z, Xu L, Liu L, et al. Routine screening of blood donations at Qingdao central bloodbank for hepatitis B virus (HBV) DNA with a real-time, multiplex nucleic acid test for HBV, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus Types 1 and 2[J]. *Transfusion*, 2013, 53(10): 2538-2544.

[29] 查伟, 姚凤兰, 王瑞, 等. 低浓度 HIV 窗口期标本的检测—附 1 例报告[J]. *中国输血杂志*, 2015, 28(7): 789-791.

[30] 姚凤兰, 任芙蓉, 王卓妍, 等. 超速离心浓缩对提高血液 NAT 筛查不确定标本鉴别率的临床研究[J]. *北京医学*, 2009, 31(11): 687-690.

[31] Satoh K, Iwata-Takakura A, Yoshikawa A, et al. A new method of concentrating hepatitis B virus (HBV) DNA and HBV surface antigen: an application of the method to the detection of occult HBV infection[J]. *Vox Sang*, 2008, 95(3): 174-180.

(收稿日期: 2017-01-13 修回日期: 2017-03-11)