

## 多种自身抗体联合检测对系统性红斑狼疮的 诊断价值及意义

李俊, 罗娇, 徐巍, 张晓雪, 袁兆林, 沈波  
(浙江省台州医院检验科, 浙江临海 317000)

**[摘要]** 目的:通过对系统性红斑狼疮(SLE)患者的抗核抗体(ANA)、抗核抗体谱(ANAs)及抗双链DNA抗体(dsDNA)的检测,评价这些自身抗体对SLE的诊疗价值,为临床提供诊断、治疗的依据。方法:选择SLE组患者90例、疾病对照组患者74例和正常对照组患者53例,采用间接免疫荧光法测定ANA,免疫印迹法测定ANAs,放射免疫法测定抗dsDNA,对所选患者血清标本进行检测,并对结果进行回顾性分析。结果:SLE患者的抗dsDNA、AnuA、抗Sm敏感性为41.1%、32.2%、22.2%,特异性均为97.3%,阳性似然比分别为15.22、11.93、8.22,三者联合检测敏感性达到62.2%,特异性达到90.5%。结论:抗dsDNA、AnuA、抗Sm是SLE的诊断性标记抗体,特异性高,但敏感性低,联合检测可以避免因单项检测出现的漏诊,提高对SLE诊断的敏感性和诊断效率。

**[关键词]** 红斑狼疮,系统性/诊断;红斑狼疮,系统性/血液;DNA/免疫学;自身抗体;疾病活动性  
**[中图分类号]** R 593.241 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2010)04-0390-05

### Clinical significances of combined detections of autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus

LI Jun, LUO Jiao, XU Wei, ZHANG Xiao-xue, YUAN Zhao-lin, SHEN Bo (Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 317000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the clinical significances of combined detections of the autoantibodies ANA, ANAs and anti-dsDNA in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** ANA was tested by indirect immunofluorescent method (IIF), ANA was tested by Western blot and anti-dsDNA was measured with radioimmunoassay in the serum samples from patients with SLE ( $n = 90$ ), and from the comparison group ( $n = 74$ ) and healthy control group ( $n = 53$ ). **Results:** The sensitivity of anti-dsDNA, AnuA, anti-Sm in patients with SLE was 41.1%, 32.2% and 22.2%. The specificity of anti-dsDNA, AnuA, anti-Sm in SLE patients was all 97.3%. The positive likelihood ratios were 15.22, 11.93 and 8.22, respectively. The sensitivity and specificity reached 62.2% and 90.5%, respectively by combined determinations of anti-dsDNA, AnuA and anti-Sm. **Conclusions:** The combined examinations of anti-dsDNA, AnuA, anti-Sms can improve the sensitivity and efficiency of laboratory diagnosis of SLE.

收稿日期:2010-05-07 修回日期:2010-06-04

作者简介:李俊(1973-),男,本科,副主任技师,主要从事自身免疫病实验室检测。

通讯作者:沈波(1963-),女,本科,主任技师,硕士生导师,主要从事自身免疫病实验室检测和科研;E-mail:shenbkz@yahoo.com.cn

[ Key words ] Lupus erythematosus, systemic/diag; Lupus erythematosus, systemic/blood; DNA/immunol; Autoantibody; Disease activity

[ J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2010,39(4):390-394. ]

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多系统、多器官的自身免疫性疾病,临床表现复杂。其发病机制主要是由于机体细胞和体液免疫功能紊乱,表现为患者血清中有大量的具有免疫活性的多种自身抗体,从而形成免疫复合物,引起组织、脏器的损伤。因此,自身抗体的检测对SLE的诊断、治疗和疗效观察具有重要意义。

近年来有报道认为,抗核小体抗体(AnuA)、抗Sm、抗双链DNA抗体(dsDNA)、抗核糖体P蛋白抗体(ARPA)是诊断SLE的特异性自身抗体,但其敏感性各家报道不一<sup>[1]</sup>。因此,我们对90例SLE患者进行了血清抗核抗体(ANA)、抗核抗体谱(ANAs)及抗dsDNA的检测,并对检测结果的临床意义进行了分析和探讨。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** SLE组:90例,均为2008年10月-2009年3月我院门诊及住院SLE患者,其中男9例,女81例,年龄14~69岁,平均年龄为(40.5±11.5)岁,所有患者符合美国风湿病学学会1997年修订的SLE诊断标准<sup>[2]</sup>,参照SLE疾病活动指数(SLEDAI)进行评分,SLEDAI计分≤10分者为非活动期,>10分者为活动期;疾病对照组:74例,均为非SLE的风湿病患者(包括类风湿性关节炎、混合性结缔组织病、干燥综合征、多发性肌炎、系统性硬化症、雷诺病和特发性血小板减少性紫癜患者),其中男7例,女67例,年龄18~74岁,平均年龄为(51.7±11.2)岁;正常对照组:53例,均为健康体检者,男5例,女48例,年龄20~68岁,平均年龄为(43.8±14.1)岁,无自身免疫性疾病,心、肝、肾功能正常。各组性别、年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。抽取静脉血4ml,及时分离,-20℃保存待测。

### 1.2 测定方法

**1.2.1 抗核抗体(ANA)**采用间接免疫荧光法检测,试剂盒购自欧蒙(德国)医学实验诊断有

限公司,严格按说明书进行操作,选择1:10 000、1:1 000、1:100 3个血清稀释度,≥1:100判断为阳性。

**1.2.2 抗核抗体谱(ANAs)**采用免疫印迹法检测,试剂盒购自欧蒙(德国)医学实验诊断有限公司,ANAs包括抗nRNP、抗Sm、抗SSA、抗SSB、抗Scl-70、抗Jo-1、抗着丝粒B抗体、抗PM-SCL、抗核糖体P蛋白抗体(ARPA)、抗核小体抗体(AnuA)、抗组蛋白抗体(AHA)和抗增殖细胞核抗原抗体(PCNA)及抗线粒体M2抗体(AMA-M2)多种自身抗体。

**1.2.3 抗双链DNA抗体(dsDNA)**测定采用放射免疫分析,试剂盒购自北京原子高科公司,仪器为SN-697型放射免疫γ计数器,结果>20%判断为阳性。

**1.3 统计学处理**数据均用SPSS 17统计软件进行统计,组间率比较采用 $\chi^2$ 检验;检测指标和SLE诊断的相关性采用Logistic回归分析。

## 2 结果

**2.1 SLE组与疾病对照组和正常对照组多种自身抗体检测结果比较** SLE组的ANA、抗dsDNA、AnuA、抗Sm、ARPA、抗nRNP、抗SSA、抗SSB、AHA检测阳性率分别为92.2%、41.1%、32.2%、22.2%、9.5%、25.6%、47.8%、24.4%和15.5%,均高于疾病对照组和正常对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。抗Scl-70、抗Jo-1、抗着丝粒B抗体、抗PM-SCL、抗PCNA、AMA-M2在SLE组与疾病对照组阳性例数少,在此未作统计学分析,见表1。

**2.2 SLE患者血清中8种特异性自身抗体的Logistic回归分析结果**以诊断为SLE为因变量,ANA、抗dsDNA、AnuA、抗Sm、ARPA、抗nRNP、抗SSA、抗SSB、AHA为协变量,将SLE组的检测结果进行Logistic回归分析,结果只有抗Sm、抗SSA、AnuA和抗dsDNA进入了回归方程,有统计意义,见表2。

表 1 SLE 组与疾病对照组和正常对照组的 8 种特异性自身抗体检测结果比较

Table 1 Comparison of eight autoantibodies from the patients with SLE, disease controls and healthy controls, respectively

组别	例数	ANA (%)	抗 dsDNA (%)	AnuA (%)	抗 Sm (%)	ARPA (%)	抗 nRNP (%)	抗 SSA (%)	抗 SSB (%)	AHA (%)
SLE 组	90	84(92.2)*	37(41.1)*	29(32.2)*	20(22.2)*	8(9.5)**	23(25.6)*	43(47.8)**	22(24.4)*	14(15.5)*
疾病对照	74	64(86.5)	2(2.7)	2(2.7)	2(2.7)	0(0)	9(12.2)	23(31.1)	7(9.5)	0(0)
正常对照	53	1(2.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

与疾病对照组比较, \*P<0.01, \*\*P<0.05

表 2 SLE 患者血清中 8 种特异性自身抗体 Logistic 回归分析

Table 2 Analysis of eight autoantibodies in the sera of the patients with SLE by Logistic

	B	Wals	P	OR (95% CI)
抗 Sm	1.269	6.398	0.011	3.559(1.331~9.517)
抗 SSA	0.472	6.055	0.014	1.603(1.101~2.334)
AnuA	1.076	4.753	0.029	2.932(1.115~7.711)
抗 dsDNA	1.004	5.256	0.022	2.730(1.157~6.445)

2.3 SLE 患者血清中抗 Sm、抗 SSA、AnuA 和抗 dsDNA 检测结果分析 在 4 种抗体检测结果中,抗 SSA 敏感性最高(47.8%),但特异性低(68.9%),阳性似然比低(1.54),抗 dsDNA、AnuA、抗 Sm 敏感性分别为 41.1%、32.2%、22.2%,特异性高(97.3%),阳性似然比分别为 15.22、11.93、8.22,见表 3。

表 3 SLE 患者血清中抗 Sm、抗 SSA、AnuA 和抗 dsDNA 检测结果分析

Table 3 Analysis of anti-Sm, anti-SSA, AnuA and anti-dsDNA in the sera of the patients with SLE

项目	阳性例数	敏感性%	特异 性%	阳性 似然比
抗 Sm	20	22.2	97.3	8.22
抗 SSA	43	47.8	68.9	1.54
AnuA	29	32.2	97.3	11.93
抗 dsDNA	37	41.1	97.3	15.22

2.4 SLE 活动期与非活动期患者血清中抗 dsDNA、AnuA、抗 Sm 检测结果比较 SLE 活动期患者中抗 dsDNA 的阳性率高于非活动期,且

差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。SLE 活动期患者血清中 AnuA、抗 Sm 的阳性率高于非活动期患者,但差异无显著统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

2.5 抗 dsDNA、AnuA、抗 Sm 三者联合检测结果 AnuA + 抗 Sm 和 AnuA + 抗 dsDNA 联合检测与抗 dsDNA 单独检测无显著性差异,另两组联合检测在 SLE 诊断中的敏感性均高于这些抗体单独检测时的值,且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 5。

### 3 讨论

SLE 的免疫学异常主要体现在血清中出现以 ANA 为代表的多种自身抗体。ANA 是指抗细胞内所有成分的自身抗体的总称,文献报道 ANA 对 SLE 的诊断敏感性为 95%,特异性相对较低为 65%。本研究中 90 例 SLE 患者血清 ANA 的阳性率为 92.2%,但 ANA 检测缺乏特异性,除 SLE 之外,其它结缔组织病的血清中也常存在 ANA,一些慢性感染也可出现低滴度的 ANA,74 例疾病对照组患者血清 ANA 的阳性率为 86.5%;ANA 阴性者仍不能完全否定 SLE<sup>[3]</sup>,有 6 例 SLE 患者的 ANA 为阴性也证

表4 SLE活动期与非活动期患者血清中抗dsDNA、AnuA、抗Sm检测结果比较

Table 4 Comparison of anti-dsDNA, AnuA and anti-Sm between active SLE and non-active SLE respectively

组别	例数	抗dsDNA(+)		AnuA(+)		抗Sm(+)	
		例数	%	例数	%	例数	%
活动期	25	18	72.0*	11	44.0	6	24.0
非活动期	65	19	29.3	18	27.7	14	21.5

与非活动期组比较, \* $P < 0.01$

表5 SLE患者血清中抗dsDNA、抗Sm、AnuA三者联合检测结果

Table 5 Comparison of combined detections of anti-dsDNA, AnuA and anti-Sm in patients with SLE respectively

	项目	阳性例数	敏感性(%)	特异性(%)
2种联合	AnuA + 抗Sm	41	45.6	95.9
	AnuA + 抗dsDNA	47	52.2	93.2
	抗dsDNA + 抗Sm	51	56.7**	90.5
3种联合	AnuA + 抗dsDNA + 抗Sm	56	62.2*	90.5

各组联合检测与抗dsDNA单独检测(敏感性:41.1%)比较, \* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.05$

实这一点,所以ANA在SLE的诊断中有筛查价值,而不能作为SLE的确诊条件。

ANAs包括一系列针对细胞核中抗原成分的自身抗体,其中抗dsDNA、AnuA、抗Sm、ARPA被认为对SLE具有高度特异性。本研究中SLE组的抗dsDNA、AnuA、抗Sm、ARPA、抗nRNP、抗SSA、抗SSB、AHA检测阳性率,分别为41.1%、32.2%、22.2%、9.5%、25.6%、47.8%、24.4%和15.5%,均高于疾病对照组和正常对照组,但明显低于国内文献的报道。其原因可能与下列两个因素有关:①本研究中SLE患者的病情较轻,多处于非活动期或缓解期,其中非活动期为65例,占72.2%;②有些SLE患者并非初次就诊,来我院就诊之前,已用过药物进行治疗。SLE组与疾病对照组8种特异性自身抗体Logistic回归分析,显示抗Sm、抗SSA、AnuA和抗dsDNA与SLE的诊断有明显相关。这4个自身抗体中,抗SSA敏感性最高(47.8%),但其特异性低(68.9%),阳性似然比低(1.54),而抗dsDNA、AnuA、抗Sm敏感性较低,为41.1%、32.2%、22.2%,特异性均为97.3%,阳性似然比高。一般认为阳性似然比

>5具有明确诊断价值,>10具有肯定的诊断价值,所以抗dsDNA、AnuA、抗Sm对SLE的诊断具有明确诊断价值。SLE活动期与非活动期患者这3个自身抗体比较,SLE活动期患者中抗dsDNA的阳性率高于非活动期,且差异具有统计学意义,而AnuA、抗Sm的阳性率高于非活动期患者,但无显著差异。这3个自身抗体均被认为是SLE的诊断性标记抗体,抗dsDNA与SLE活动性相关<sup>[4]</sup>,抗dsDNA在疾病静止期或治疗好转后可呈阴性,故抗dsDNA可作为监控治疗依据<sup>[5]</sup>;抗Sm的存在与疾病活动性无明显关系<sup>[6]</sup>,且在SLE不活动时亦可阳性,可作为回顾性诊断的依据;AnuA与疾病病程及病情活动性的关系目前文献报道意见不一,部分学者认为AnuA与SLE的疾病活动性密切相关<sup>[7]</sup>,部分学者认为无明显相关性<sup>[8]</sup>。本研究结果与后者相符,但本次SLE活动期例数较少,还有待以后进一步作大样本分析。ARPA也被认为是SLE的诊断性标记抗体,与SLE的精神症状有关,但本次的阳性例数较少,所以未作分析。

抗dsDNA、AnuA、抗Sm的特异性很高,但

敏感性较低。抗 dsDNA 和抗 Sm 联合检测在 SLE 诊断中的敏感性高于这些抗体单独检测时的值,三者联合检测敏感性达到 62.2%,特异性也达到 90.5%,见表 5。不同的检测人群和疾病活动度,自身抗体检测的敏感性及特异性可能有差异,因此不能以某一次某一项检测结果来诊断疾病,联合检测可避免因单项检测出现的漏诊情况,起到相互补充、相互印证的作用,对 SLE 的诊断和鉴别诊断具有重要的临床价值。

**References:**

[1] TIKLY M, GOULD T, WADEE A A. Clinical and serological correlates of antinucleosome antibodies in south africans with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Rheumatol*,2007,26(12):2121-2125.

[2] HOCHBERG M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*,1997,40:1725.

[3] ZHOU Ren-fang, HU Chao-jun, Zhang Shu-lan, et al. (周仁芳,胡朝军,张蜀澜,等). Correlation between screening assay of antinuclear antibody and confirmatory assay of specific antibody [J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine* (中华检验医学杂志),2009,32(12):1344-1348. (in

Chinese)

[4] AGANOVIC-MUSINOVIC I, PRLJACA-ZECEVIC L, SUBASIC D. The incidence of ANA and ETI-dsDNA detected by enzyme immunoassays and indirect immunofluorescence assay(IFA) [J]. *Med Arh*,2010,64(2):68-70.

[5] HANLY J G, SU L, FAREWELL V, et al. Comparison between multiplex assays for autoantibody detection in systemic lupus erythematosus [J]. *J Immunol Methods*,2010,358(1-2):75-80.

[6] LORENTEI M J, TIMENEZ J, GONZALEZ C, et al. Effectiveness of different methods for anti-Sm antibody identification [J]. *Clin Chem Lab Med*,2005,43:748-752.

[7] SU Yin, HAI Lei, LI Zhan-guo, et al. (苏茵,韩蕾,栗占国,等). Significance of anti-nucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. *Chinese Journal of Rheumatology* (中华风湿病学杂志),2003,7(8):474-477. (in Chinese)

[8] CAIRNS A P, MC MILLAN S A, CROCKARD A D, et al. Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*,2003,62(3):272-273.

[责任编辑 张荣连]



### 欢迎订阅《实用肿瘤杂志》

《实用肿瘤杂志》是由中华人民共和国教育部主管,浙江大学主办的肿瘤专业学术性期刊。本刊为中国抗癌协会系列期刊,中文核心期刊,中国科技核心期刊,中国生物医学核心期刊,中国肿瘤学核心期刊;并被国际著名检索系统:美国《化学文摘》(Chemical Abstracts)、美国《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's International Periodicals Directory)、波兰《哥白尼索引》(IC)和荷兰《医学文摘》(EMBASE)收录。2007-2008 年度本刊连续被评为浙江省优秀科技期刊一等奖,并入选 2006 年首届浙江期刊方阵工程期刊。本刊突出实用性,主要栏目有专家论坛,专题讨论,基础与临床研究,技术与经验,药物与临床,流行病学调查,综述与讲座,误诊分析,短篇报道与个案。适合于广大中、高级医务人员及从事肿瘤科研与教学工作阅读、参考。

《实用肿瘤杂志》为双月刊,大 16 开,96 页,每逢双月 10 日出版。从 2010 年起每期定价 10.00 元,全年 60.00 元。本刊刊号 ISSN 1001-1692, CN 33-1074/R, 邮发代号 32-87, 国外发行代号 4816BM, 全国各地邮局均可订阅。如邮局订阅延误,可汇款至浙江省杭州市解放路 88 号,浙江大学医学院附属第二医院《实用肿瘤杂志》编辑部补订。

电话(传真):(0571)87783654 邮编:310009 E-mail:shyzh1@zju.edu.cn