

参考文献

- [1] 谭云龙,周东丰,邹义壮.迟发性运动障碍分子遗传研究[J].国外医学:精神病学分册,2003,30(4):234-236.
- [2] Lerer B, Segman RH, Fangerau HN, et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism[J]. Neuropsychopharmacology, 2002, 27(1):105-119.
- [3] Liao DL, Yeh YC, Chen HM, et al. Association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients[J]. Neuropsychobiology, 2001, 44(2):95-98.
- [4] Bakker PR, van Harten PN, van Os J, et al. Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment[J]. Schizophr Res, 2006, 83(2/3):185-192.
- [5] Zai CC, Hwang RW, De Luca V, et al. Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2007, 10(5):639-651.
- [6] Hori H, Ohmori O, Shinkai T, et al. Association between three functional polymorphisms of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia[J]. Am J Med Genet, 2001, 105(8):774-778.
- [7] Al-Janabi I, Arranz MJ, Blakemore AI, et al. Association study of serotonergic gene variants with antipsychotic-induced adverse reactions[J]. Psychiatr Genet, 2009, 19(6):305-311.
- [8] Boke O, Gunes S, Kara N, et al. Association of serotonin 2A receptor and lack of association of CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in a Turkish population[J]. DNA Cell Biol, 2007, 26(8):527-531.
- [9] Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, et al. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2Cser and DRD3gly alleles to susceptibility[J]. Psychopharmacology (Berl), 2000, 152(4):408-413.
- [10] Segman RH, Tan EC, Basile VS, et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2005, 8(3):411-425.
- [11] Basile VS, Ozdemir V, Masellis, et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia[J]. Mol Psychiatry, 2000, 5(4):410-417.
- [12] Fu Y, Fan CH, Deng HH, et al. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients[J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(3):328-332.
- [13] Liou YJ, Wang YC, Bai YM, et al. Cytochrome P-450 2D6 * 10 C188T polymorphism is associated with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients[J]. Neuropsychobiology, 2004, 49(4):167-173.
- [14] Tiwari AK, Deshpande SN, Rao AR, et al. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms[J]. Schizophr Res, 2005, 75(1):21-26.
- [15] Hori H, Ohmori O, Shinkai T, et al. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia[J]. Neuropsychopharmacology, 2000, 23(2):170-177.
- [16] Pae CU, Yu HS, Kim JJ, et al. Quinone oxidoreductase (NQO1) gene polymorphism (609C/T) may be associated with tardive dyskinesia, but not with the development of schizophrenia[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2004, 7(4):495-500.

(收稿日期:2011-09-26)

类风湿性关节炎中多种自身抗体的检测及应用进展

石青峰¹综述,马 韵²审校(1. 桂林医学院附属医院 541001;2. 广西医科大学第一附属医院 530021)

【关键词】 类风湿性关节炎; 类风湿因子; 抗核抗体

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 05. 044 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)05-0593-03

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以对称性、多关节炎为主要表现的慢性、系统性自身免疫性疾病。在我国,RA患病率约为0.32%~0.36%,男女患病比例约为1:3。RA的特征性临床表现为多个受累的周围性关节疼痛、肿胀、功能下降,病变呈持续、反复发作的过程。RA作为自身免疫性疾病,患者体内可能存在多种自身抗体,而这些自身抗体也成为RA免疫诊断的重要依据^[1]。近年来,国内外对RA相关抗原和抗体的研究取得一些进展,现将RA自身抗体的研

究进展综述如下。

1 类风湿因子(RF)

RF指针对免疫球蛋白IgG Fc段的自身抗体,常和IgG形成免疫复合物,RF除了在RA中出现阳性外,在系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征等其他自身免疫性疾病也可出现,甚至少数健康人也可出现,因而并不具备诊断RA的特异性^[2]。目前常用的检测RF实验方法有胶乳凝集法、酶联免疫吸附试验法(ELISA)和免疫速率散射比浊法。文献报道RF因子检测

RA 的敏感性约 65%~85%, 特异性约 70%~80%^[2-5], 可见 RF 用于诊断 RA 的敏感性和特异性不甚理想。另有文献报道^[6] RF 检测结果与评估 RA 病情活动的综合指标 DAS28 无显著相关关系。RA 的发病涉及到多种免疫损伤机制, 不仅限于体液免疫: RF 形成免疫复合物激活补体趋化中性粒细胞, 通过Ⅲ型超敏反应造成组织损伤, 自身抗体也可以直接损伤组织发生Ⅱ型超敏反应, 还有活化辅助 T 细胞以及巨噬细胞释放各种细胞因子, 可损害关节软骨, 促进纤维组织增生引起瘢痕形成, 从而导致关节畸形, 而关节病变的主要启动还是通过Ⅳ型超敏反应。因此可以理解 RF 与关节病变程度(DAS28 值)不一定存在相关性。

2 环瓜氨酸肽抗体(抗-CCP)

近年来国内外研究表明^[7-8], 聚丝蛋白抗体(AFA)、抗核周因子(APF)和角质蛋白抗体(AKA)对 RA 诊断具有一定的敏感性和特异性。这些抗体识别的靶抗原是人类表皮细胞胞浆内的聚丝蛋白(Filaggrin)。后来的研究发现瓜氨酸是这些抗体识别 Filaggrin 表位的主要组成成分。根据该主要表位合成的环瓜氨酸短肽的抗体检测已用于临床诊断。国内外的文献报道^[4, 6, 8-11]表明抗-CCP 与 RF 相比, 具有高度的特异性和较好的敏感性。而且抗-CCP 可在类风湿疾病症状出现多年前即可检测出来^[13-14], 因此可用于 RA 的早期诊断。

3 抗核抗体(ANA)检测

ANA 是一组具有多种细胞核成分的自身抗体, 是对总的抗核抗体的筛查, 阳性率较高但特异性不强。ANA 靶抗原分布由传统的细胞核抗原扩展到现在的整个细胞, 包括细胞核、细胞骨架、细胞浆、细胞分裂周期相关蛋白等, ANA 可与不同来源的细胞核起反应, 无器官特异性和种属特异性^[14]。ANA 是最常用的自身免疫疾病的筛查检测项目, 目前检测 ANA 的常用方法有 ELISA 法和间接免疫荧光法(IIFA)。ELISA 法检测 ANA 以 OD 值代替滴度, 以特异性抗体取代荧光模式, 客观、快捷、易于自动化。IIFA 法检测 ANA 的优点是基质(HEp-2 细胞和猴肝片)中含抗原谱完整, 特异性高, 产生特征性的荧光模型^[15]。ANA 滴度大于 1:100, 尤其在小于 40 岁的女性人群中具有临床意义^[16]。将 ANA 检测 cut off 值滴度定为 1:100, IIFA 检测 ANA 阳性率高于 ELISA^[15]。文献报道, RA 患者中 ANA 阳性率在 33%~72%^[17-20]之间。ANA 阳性率的波动较大, 可能的原因是 IIFA 法 ANA 结果的判读取决于操作人员的工作经验及 cut off 值的设置。IIFA 检测 ANA, 不仅可以检测 ANA 的阳性滴度, 同时能观察 ANA 阳性的荧光模式。临床常见的荧光模式有胞浆颗粒型、核颗粒型、核均质型、核仁型。不同的荧光模式和核抗原的生物特性相关。有文献报道^[22] RA 患者的 ANA 荧光模式主要是核均质型。

4 抗核抗体谱检测

传统对自身免疫性疾病进行抗核抗体检测时, 由于 ANA 的高敏感性, 先用 IIFA 检测 ANA, 进行自身抗核抗体的筛选, 然后再对单一抗原成分进行特异性检测, 明确患者体内的抗核抗体谱, 从而有助于区分自身免疫性疾病的不同类型^[23]。因此明确知道特异性 ANA 系列抗体对诊断或鉴别诊断自身免疫性疾病非常重要。起初, 大部分这些单一抗原的特异性和临床相关性是通过基于免疫扩散的免疫学方法来检测的, 然而, 随着对抗原结构的研究和对其他特异性的确认, ELISA 法的

出现提供了很大帮助。但 ELISA 诊断时只能针对单一抗体, 包被的抗原种类较少, 且影响因素多^[23]。目前国内实验室多采用斑点法或免疫印迹法对抗核抗体谱检测。如用免疫印迹法可一次同时检测 15 种不同抗原 IgG 类抗体。不同类型的自身免疫性疾病患者的血清中可出现一种或几种不同抗原 IgG 类抗体。国内外的文献报道^[14, 18, 20-21, 24-25]证实 RA 患者体内也可检出抗-dsDNA、抗-SS-A、抗-SS-B、组蛋白抗体、抗-nRNP、抗-CENP B 和抗-Ro 等不同种类的 IgG 类自身抗体, 但不同的报道中各种抗体的出现情况与阳性率很不一致, 可能是所采用的抗核抗体谱检测方法不一及选择的患者病情程度不一所致。RA 患者血清中出现多种类型的自身抗体, 或许预示了 RA 疾病的多器官的累及, 也可能提示 RA 患者同时伴随有其他的自身免疫性疾病。目前尚未见 RA 患者的 ANA 荧光核型同抗核抗体谱检测结果的符合情况的报道。有研究表明, 抗核抗体谱中阳性结果以抗-SS-A 和抗-Ro-52 比例最高, 分别为 59%和 52%, 两种抗体几乎同时出现, 此时的荧光核型多为核细颗粒型; 在荧光核型为核均质型时, 抗核抗体谱表现为抗 dsDNA、抗组蛋白和/或抗核小体抗体阳性^[26]。是否 RA 患者中 ANA 荧光核型与抗核抗体谱有类似的对应关系有待进一步研究。

综上所述, RA 患者体内存在多种自身抗体, 可能提示 RA 患者出现关节之外的其他系统损害, 亦或同时伴随有其他的自身免疫性疾病, 或者有发生其他自身免疫性疾病的风险。对 RA 患者进行 RF、ANA 及抗核抗体谱的检测, 可以明确患者血清中哪些种类的自身抗体, 从而为 RA 的诊断和疗效观察提供重要的参考指标, 为最终达到有效控制病情发展, 改善患者生活质量的目的服务。

参考文献

- [1] 许聆雁, 黄宪章, 庄俊华. 类风湿性关节炎的免疫学检测方法进展[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(1): 51-53.
- [2] 崔琢, 李季青. 抗-CCP 检测在类风湿性关节炎诊断中的价值[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(3): 482-483.
- [3] 刘志辉, 葛秀君, 朱海龙. RF/CRP 和抗-CCP 抗体联合检测对类风湿性关节炎的诊断意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(27): 3272-3273.
- [4] 富炳罡. 抗-CCP 和 RF 联合检测对类风湿性关节炎诊断的价值[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(6): 910-911.
- [5] Usha S, Anjali V, Pramod K, et al. Is rheumatoid factor still a superior test for the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2010, 30: 1115-1119.
- [6] 胡学芳, 魏华, 朱爱萍, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风湿性关节炎诊断中的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(8): 484-487.
- [7] 赵金霞, 果占国. 风湿免疫性疾病相关抗原的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(8): 757-760.
- [8] Kumi S, Eisuke I, Eiichi T, et al. Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2011, 31: 617-622.
- [9] 周彬, 朱静, 刘建, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风湿性关节炎中的诊断及预后意义探讨[J]. 中华风湿病杂志,

- 2004,8(6):360-362.
- [10] Lutter L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta, 2007, 386: 76-81.
- [11] Lee AN, Beck C, Hall M. Rheumatoid factor and anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review[J]. Clin Lab Sci, 2008, 21: 15-18.
- [12] Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48: 2741-2749.
- [13] Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50: 380-386.
- [14] 陆晓东, 成海龙, 潘红宁, 等. 系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎患者 ANA、ENA 多肽谱及抗 ds-DNA 抗体联合检测的意义 [J]. 山东医药, 2009, 49(20): 80-81.
- [15] 秦雪, 李山, 陈志坚, 等. 间接免疫荧光法与 ELISA 检测抗核抗体、抗双链 DNA 抗体的比对分析 [J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(3): 472-475.
- [16] 王兰兰. 自身抗体检测的应用与质量保障原则 [J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(10): 987-990.
- [17] 杨德平. 上海地区 262 例抗核抗体谱及类风湿因子浓度检测 [J]. 检验医学与临床, 2010, 7(7): 582-583.
- [18] 朱洪, 巫翠萍, 黄丽云. 自身免疫病中多种自身抗体的检测及分析 [J]. 海南医学院学报, 2009, 15(3): 211-214.
- [19] 周薇, 李建新, 杜静, 等. 自身抗体多项联合检测对自身免疫性疾病诊断的意义 [J]. 实验与检验医学, 2009, 27(2): 120.
- [20] 王宏志, 吴楠, 孙才, 等. 125 例自身免疫性疾病诊断中抗核抗体谱检测结果分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2009, 30(15): 1865-1866.
- [21] Emilce S, Gustavo C, Monica H, et al. Clinical significance of anti-Ro antibodies in rheumatoid arthritis [J]. Clin Rheumatol, 2008, 27: 517-519.
- [22] Francesca BP, Claudia A, Roberto C, et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment[J]. Arthritis Res Ther, 2004, 6(3): 264-272.
- [23] 韩建华, 李永哲, 佟大伟, 等. 系统性硬皮病抗核抗体谱的检测分析[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(6): 756-759.
- [24] 葛文亮. 抗核抗体谱的检测在自身免疫性疾病诊断中的价值[J]. 放射免疫学杂志, 2008, 21(4): 383-384.
- [25] 陈绩才, 林秋强, 陈韧. ENA 抗核抗体谱的检测在临床中的应用[J]. 实用医技杂志, 2004, 8(11): 1412-1413.
- [26] 车文英, 谭延国, 韦希明. 312 例抗核抗体与抗细胞核细胞浆抗体谱检测结果的分析[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(8): 1031-1033.

(收稿日期: 2011-09-19)

(上接第 588 页)

体进入胎儿体内由早期低水平的扩散方式转为主动转运的方式大量通过胎盘进入胎儿体内, 与胎儿红细胞抗原发生免疫反应引起 HDN。对于 IgG 抗-A(B)效价大于或等于 1:64 却没有发病的病例, 排除母婴血型相合病例后, 分析原因可能是受母亲抗体效价浓度、新生儿抗原强弱、IgG 亚型、胎盘的作用、型物质的含量等因素影响^[1], 使新生儿溶血病患病概率及严重程度存在个体差异。可见, 孕妇产前血清 IgG 抗-A(B)效价结果用于评估新生儿溶血病发病的可能性和严重程度, 需综合考虑上述各种影响因素^[6-8]。如果母体抗体效价由低向高发展, 当抗体效价大于或等于 1:256 时新生儿患病的可能性就变得比较大了, 此时应制定预防方案并每隔 1~2 周监测一次或根据需要决定, 效价起伏颇大或突然由高转低均提示胎儿病情不稳定, 有加重可能; 如果效价在较低水平维持不变则提示胎儿病情稳定或母婴血型相合, 该抗体效价或为以前所遗留, 胎儿受害可能性比较低^[9-10]。至于母体血型抗体效价动态变化与 HDN 发病率及病情严重程度度的关系, 值得进一步探讨。

综上所述, 产前孕妇血清免疫性血型抗体检测用于评估新生儿溶血病发病的风险, 结合新生儿 HDN 3 项检测结果可证实新生儿患病与否并对制订治疗方案提供依据, 血清学试验操作简单对母婴无大的侵入性创伤, 对辅助临床防治新生儿溶血病、保护母婴健康有重要意义。

参考文献

- [1] 高峰. 临床输血与检验[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社,

2007: 98-100.

- [2] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 266-268.
- [3] 王钢, 金锋, 蓝建崇, 等. 广东汉族人群 Rh、MNSs、ABO 血型系统抗原分布[J]. 临床输血与检验, 2003, 5(1): 28-29.
- [4] 王永年. 现代小儿免疫病[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 400-401.
- [5] 吴瑞萍, 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 467-472.
- [6] 陶华. 产前检测抗体预防母儿 ABO 血型不合新生儿溶血病 259 例临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(20): 3085-3087.
- [7] 王锐锋, 马红丽, 刘君胜. 新生儿溶血病血清学试验结果分析[J]. 临床医学, 2011, 31(5): 111-112.
- [8] 李雪英, 李志平, 王敏, 等. 孕妇 IgG 血型抗体与新生儿溶血病的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(17): 1376-1377.
- [9] 龚卫锋, 白艳丽. O 型孕妇血清 IgG 抗体效价与新生儿溶血病发病率探讨[J]. 山西医药杂志, 2011, 40(10): 1043-1044.
- [10] 闫晓鹏, 王林, 李雪英. ABO 新生儿溶血病与孕妇血清抗体效价的相关性分析[J]. 中外医疗, 2011, 30(26): 52-53.

(收稿日期: 2011-11-22)