

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.009

抗 PM-Scl 抗体检测对结缔组织病重叠综合征的诊断和鉴别诊断价值*

李格宁¹, 蔡洁新¹, 陈绩才^{1△}, 林秋强², 陈 韧²

广东省汕头市澄海区人民医院:1. 风湿免疫实验室;2. 风湿免疫科, 广东汕头 515800

摘要:目的 探讨抗 PM-Scl 抗体检测对结缔组织病重叠综合征的诊断和鉴别诊断价值。方法 采用酶联免疫吸附试验法对 624 例结缔组织病患者和 100 例体检健康者(对照组)血清进行抗 PM-Scl 抗体定量检测,采用间接免疫荧光法进行抗核抗体(ANA)检测,采用免疫印迹法进行 ANA 谱检测。**结果** 624 例结缔组织病患者抗 PM-Scl 抗体检出水平为 6.57(2.31~10.02)RU/mL,检出率为 3.5%;在 90 例多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征患者中,其抗体检出水平为 11.34(6.48~16.32)RU/mL,其中有 20 例抗 PM-Scl 抗体水平明显升高,其检出水平为 118.92(100.22~156.83)RU/mL,阳性率为 22.2%(20/90)。多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征患者抗 PM-Scl 抗体水平和阳性率明显高于非多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征患者($P < 0.01$)。22 例抗 PM-Scl 抗体水平升高患者 ANA 谱抗体检测阴性,用间接免疫荧光法筛查 ANA,均为核仁抗体阳性。**结论** 抗 PM-Scl 抗体主要出现在多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征患者中,抗体水平升高标志着重叠综合征的可能,有助于重叠综合征等结缔组织病的诊断和鉴别诊断。

关键词:抗 PM-Scl 抗体; 结缔组织病; 重叠综合征; 多发性肌炎; 系统性硬化症

中图分类号:R593.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)15-2140-03

The value of anti-PM-Scl antibody detection in the diagnosis and differential diagnosis of overlap syndrome of connective tissue disease*

LI Gening¹, CAI Jiexin¹, CHEN Jicai^{1△}, LIN Qiuqiang², CHEN Ren²

1. Department of Rheumatism Immune Laboratory; 2. Department of Rheumatism Immunology, Chenghai District People's Hospital of Shantou, Shantou, Guangdong 515800, China

Abstract: Objective To explore the value of anti-PM-Scl antibody in the diagnosis and differential diagnosis of connective tissue disease. **Methods** The serum anti-PM-Scl of 624 patients with connective tissue disease and 100 healthy people (control group) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The anti-nuclear antibody (ANA) was detected by indirect immunofluorescence and ANA spectrum was detected by Western blot. **Results** In 624 patients with connective tissue disease, the median detection level of anti-PM-Scl antibody was 6.57(2.31-10.02)RU/mL, with a median detection rate of 3.5%; in 90 patients with polymyositis/systemic sclerosis overlap syndrome, the median detection level of anti-PM-Scl antibody was 11.34(6.48-16.32)RU/mL, of which 20 patients had a significant increase in anti-PM-Scl antibody, with a median detection level of 118.92(100.22-156.83)RU/mL, with a detection rate of 22.2%(20/90). The level and detection rate of anti-PM-Scl antibody in patients with polymyositis/systemic sclerosis overlap syndrome were significantly higher than those in patients with non polymyositis/systemic sclerosis overlap syndrome ($P < 0.01$). A total of 22 patients with increased anti-PM-Scl antibody level were negative in ANA spectrum antibody detection, and ANA was screened by indirect immunofluorescence method, all of them were positive in nucleolar antibody. **Conclusion** Anti-PM-Scl antibody mainly appears in the patients with polymyositis/systemic sclerosis overlap syndrome. The increase of antibody level indicates the possibility of overlap syndrome, which is helpful for the diagnosis and differential diagnosis of connective tissue diseases such as overlap syndrome.

Key words: anti-PM-Scl antibody; connective tissue disease; overlap syndrome; polymyositis; systemic sclerosis

结缔组织病是一种主要侵犯全身结缔组织和血管的自身免疫性疾病。皮肤由于含有丰富的结缔组织和血管,是一个重要的靶器官。随着诊断技术的进

步及人们对结缔组织病的重视,近年来发现一些结缔组织病间相互移行、合并和重叠的患者,用传统分类标准无法得出确切诊断,因此,称为重叠综合征或重

* 基金项目:汕头市医疗卫生科技计划项目(170903221930717)。

作者简介:李格宁,男,主管技师,主要从事临床免疫学检验研究。△ 通信作者, E-mail: chenjicai124@163.com。

叠结缔组织病。重叠综合征是指同时或先后患有 2 种及以上的自身免疫性疾病^[1],其临床表现复杂多样,常发生漏诊、误诊。该病患者体内存在多种自身抗体,除常规检测的抗体,包括抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体、抗可溶性抗原谱、抗环瓜氨酸多肽抗体和抗角蛋白抗体等,还存在其他多种自身抗体,如肌炎相关性自身抗体,包括抗 PM-Scl 抗体、抗 U1 核糖核蛋白抗体和抗 Ro52 抗体^[2]。本研究对 2017—2019 年在本院就诊的 624 例结缔组织病患者进行抗 PM-Scl 抗体定量检测并观察分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017—2019 年在本院就诊的 624 例结缔组织病患者为研究对象,其中男 144 例,女 480 例;年龄 5~89 岁,平均 53.4 岁;所有病例诊断均符合 1987 年美国风湿病协会的诊断标准。系统性硬化症的诊断均符合 2013 年美国风湿病学会、欧洲风湿病联盟(ACR/EULAR)发布的最新系统性硬化症分类诊断标准^[3]。对照组为本院体检健康者 100 例,男 60 例,女 40 例;年龄 21~60 岁,平均 48.0 岁。

1.2 抗 PM-Scl 抗体定量检测 采用德国欧蒙公司生产的抗 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进行。将标本按 1:100 稀释,根据加样方案向相应微孔中分别加入稀释血清、阴性对照、阳性对照及判断标准血清各 100 μL,室温(18~25 ℃)温育 30 min,洗板 3 次,加酶标抗体 100 μL,室温温育 30 min,洗板 3 次,加底物显色,室温避光温育 15 min。加终止液 100 μL,450 nm 波长比色,判断标准为:≥20.0 RU/mL 为阳性,<20.0 RU/mL 为阴性。标本吸光度(A)值采用五拟合参数计算软件,通过标准曲线计算标本水平。

1.3 免疫印迹法检测 ANA 谱 采用广州康润生物科技有限公司提供的免疫印迹法检测患者血清中 ANA 谱抗体,按照试剂盒说明书进行检测,并采用配套软件 Aesku Scan 进行扫描和判读。结果判断:≥6 个灰区值为阳性,<6 个灰区值为阴性。

1.4 间接免疫荧光法检测 ANA 采用德国 Aesku 医学实验诊断股份公司提供的 ANA 抗原片检测患者血清中 ANA,按照试剂盒说明书进行检测。起始稀释滴度为 1:80。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用秩和检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结缔组织病患者抗 PM-Scl 抗体定量检测结果 624 例结缔组织病患者抗 PM-Scl 抗体检出水平为 6.57(2.31~10.02)RU/mL,检出率为 3.5%;在 90 例多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征患者中,其抗体检出水平为 11.34(6.48~16.32)RU/mL。624 例结缔组织病患者采用 ELISA 法定量检测抗 PM-Scl 抗体,有 22 例患者抗 PM-Scl 抗体水平升高,结合临床相关资料,最后有 20 例确诊为多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征。22 例抗 PM-Scl 抗体水平升高患者均出现在临床诊断为多发性肌炎、系统性硬化症及其重叠综合征患者中,阳性率为 13.3%(22/165),其他结缔组织病及对照组均未检测到该抗体。见表 1。

表 1 624 例结缔组织病患者抗 PM-Scl 抗体定量检测结果

| 疾病 | n | PM-Scl | |
|---------------|-----|-----------------------------------|----------|
| | | [$M(P_{25} \sim P_{75})$,RU/mL] | 阳性[n(%)] |
| 多发性肌炎/系统性硬化症 | 90 | 11.34(6.48~16.32) | 20(22.2) |
| 系统性硬化症 | 45 | 7.65(7.48~12.99) | 1(2.2) |
| 弥漫型系统性硬化症 | 30 | 8.19(8.01~11.08) | 1(3.3) |
| 干燥综合征 | 13 | 2.60(2.42~3.88) | 0(0.0) |
| 系统性红斑狼疮 | 17 | 1.48(0.64~6.00) | 0(0.0) |
| 类风湿关节炎 | 186 | 2.33(1.63~8.02) | 0(0.0) |
| 系统性红斑狼疮/多发性肌炎 | 10 | 3.17(2.16~9.09) | 0(0.0) |
| 系统性红斑狼疮/干燥综合征 | 18 | 1.98(1.18~5.63) | 0(0.0) |
| 类风湿关节炎/干燥综合征 | 12 | 4.12(2.89~5.16) | 0(0.0) |
| 其他结缔组织病 | 203 | 4.15(3.05~9.33) | 0(0.0) |
| 合计 | 624 | 6.57(2.31~10.02) | 22(3.5) |

2.2 多发性肌炎/系统性硬化症与非多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征抗 PM-Scl 抗体检测结果 20 例多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征患者抗 PM-Scl 抗体水平和阳性率明显高于非多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征患者($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 多发性肌炎/系统性硬化症与非多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征抗 PM-Scl 抗体检测结果

| 疾病 | n | PM-Scl | |
|---------------|-----|-----------------------------------|----------|
| | | [$M(P_{25} \sim P_{75})$,RU/mL] | 阳性[n(%)] |
| 多发性肌炎/系统性硬化症 | 20 | 118.92(100.22~156.83) | 20(22.2) |
| 非多发性肌炎/系统性硬化症 | 459 | 3.64(1.98~8.83) | 0(0.0) |

2.3 抗 PM-Scl 抗体水平升高患者的 ANA 谱和 ANA 检测结果 22 例抗 PM-Scl 抗体水平升高患者的 ANA 谱抗体检测均阴性,ANA 用间接免疫荧光法筛查,核型均为核仁抗体阳性。见表 3。

表 3 抗 PM-Scl 抗体水平升高的 ANA 谱和 ANA 检测结果

| 疾病 | n | 抗 Sm 抗体 | 抗 RNP 抗体 | 抗 SSA 抗体 | 抗 SSB 抗体 | 抗 Scl-70 抗体 | 抗 Jo-1 抗体 | 抗 ACA 抗体 | 核仁 |
|--------------|----|---------|----------|----------|----------|-------------|-----------|----------|----|
| 多发性肌炎/系统性硬化症 | 20 | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 系统性硬化症 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | + |
| 弥漫型系统性硬化症 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | + |

注:-表示阴性,+表示阳性。

3 讨 论

抗 PM-Scl 抗体的靶抗原主要位于核仁的颗粒部分,由 11~16 种蛋白多肽组成,其中相对分子质量为 75×10^3 和 100×10^3 的两种蛋白质已被鉴定为主要抗原组分。本研究显示,采用间接免疫荧光法检测 ANA,22 例抗 PM-Scl 抗体水平升高患者血清出现特征性荧光染色模型,即 Hep-2 细胞实验基质分裂间期细胞的细胞核核仁呈现强均质型荧光染色,有丝分裂期细胞浓缩的染色体区为阴性。采用免疫印迹法检测 ANA 谱抗体,22 例抗 PM-Scl 抗体水平升高患者血清抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体均阴性,其原因是抗 Scl-70 抗体的靶抗原是 DNA 拓扑异构酶 1,而抗 PM-Scl 抗体的靶抗原位点主要是相对分子质量为 75×10^3 和 100×10^3 的蛋白质。

已有一些相关资料显示,抗 PM-Scl 抗体可存在于多种结缔组织病中,但阳性率不高,其中多发性肌炎的阳性率为 8%,系统性硬化症的阳性率为 3%,在肌炎合并硬化症重叠综合征患者中该抗体阳性率高达 25%^[4]。虽然仅 25% 左右的重叠综合征出现抗 PM-Scl 抗体阳性,但是抗 PM-Scl 抗体阳性者 50% 易患重叠综合征^[5]。本研究 624 例结缔组织病患者,抗 PM-Scl 抗体检出水平为 6.57 (2.31~10.02) RU/mL,阳性率为 3.5%。其中有 90 例多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征患者,其抗体检测水平为 11.34 (6.48~16.32) RU/mL。抗 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^[6]、系统性硬化症^[7] 及重叠综合征中。本研究结果显示,多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征患者抗 PM-Scl 抗体水平及阳性率明显高于非多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征患者,说明抗 PM-Scl 抗体对多发性肌炎/系统性硬化症具有良好相关性,有一定诊断价值。这也解释了本研究抗 PM-Scl 抗体阳性多出现在一些结缔组织病间相互移行、合并和重叠患者中的原因。多发性肌炎与弥漫型系统性硬化症重叠综合征患者红细胞沉降率加快,C-反应蛋白水平升高。抗 PM-Scl 抗体阳性的患者,一般其他自身抗体为阴性,如抗可提取核抗原或抗 Jo-1 抗体。但是抗 PM-Scl 抗体阳性患者中抗着丝点抗体或抗 Scl-70 抗体阴性,表明这些患者具有多发性肌炎/系统性硬化症的疾病单元。抗 PM-Scl 抗体相关重叠综合征的诊断对患者的治疗具有重要意义,与弥漫型系统性硬化症患者相比,抗 PM-Scl 抗体相关重叠综合征患者需要的激素剂量较低,且大多具有良好的预后。抗 PM-Scl 抗体阳性与肺纤维化和指端溃疡风险增加有关,对肺动脉高压和下消化道症状有保护意义^[8]。西班牙的一项研究发现,癌症风险与抗 PM-Scl 抗体存在直接相关性 ($OR = 3.90, 95\% CI: 1.31 \sim 11.61, P = 0.014$)^[9],然而,另一项研究并未验证出该结果,抗 PM-Scl 抗体在系统性硬化症合并肿瘤组与系统性硬化症不合并肿瘤

组的阳性结果相似 ($6.5\% vs. 6.9\%, P = 0.916$)^[10]。

抗 PM-Scl 抗体不是系统性硬化症特异性的指标,在多发性肌炎/系统性硬化症重叠综合征中经常出现^[11],即使肌炎临床症状不明显的,也可出现肌酶升高。本研究结果显示,抗 PM-Scl 抗体阳性率虽然不高,但是几乎仅存在于多发性肌炎、系统性硬化症及其重叠综合征患者中,与某些疾病具有很好的相关性。因此,检测抗 PM-Scl 抗体对多发性肌炎、系统性硬化症及重叠综合征等结缔组织病的诊断和鉴别诊断有重要的临床价值。本研究抗 PM-Scl 抗体阳性的患者不多,与叶杨等^[5] 的研究阳性率有差别,可能与本试验采用的是德国欧蒙进口试剂盒检测,抗体特异性较高,以及不同地区疾病阳性率有一定差异有关。

参考文献

- [1] 唐福林. 风湿免疫科医师效率手册[M]. 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010: 233-234.
- [2] 于孟学. 现代主治医师提高丛书[M]. 3 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010: 202-203.
- [3] VAN DEN HOOGEN F, KHANNA D, FRANSEN J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(11): 2737-2747.
- [4] BROUWER R, PRUIJN G J, VAN VENROOIJ W J. The human exosome: an autoantigenic complex of exoribonucleases in myositis and scleroderma[J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(20): 102-106.
- [5] 叶杨, 高晓梅, 杨南萍. 系统性硬化症患者 PM-Scl 抗体检测的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(17): 2526-2528.
- [6] 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): 274-276.
- [7] KRZYSZCAK M E, LI Y, ROSS S J, et al. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies[J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(10): 1333-1339.
- [8] MAHLER M, RAIJMAKERS R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights[J]. *Autoimmun Rev*, 2007, 6(7): 432-437.
- [9] BERNAL-BELLO D, DETENA J G, GUILLEN-DEL C A, et al. Novel risk factors related to cancer in scleroderma[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(5): 461-468.
- [10] BOONSTRA M, HUIZINGA T W J, DE VRIES-BOUWSTRA J K. Auto-antibodies and cancer in systemic sclerosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(8): 883-884.
- [11] 刘晨曦, 李永哲. 系统性硬化症自身抗体研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(24): 3092-3098.