

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.16.003

强直性脊柱炎患者抗核抗体检测结果及临床意义分析*

陈水绵¹, 游玉权², 张红凤¹, 饶华春¹, 郭庆昕^{1△}, 蔡美美²

福建中医药大学附属泉州市正骨医院:1. 检验科;2. 强直性脊柱科, 福建泉州 362000

摘 要:目的 分析强直性脊柱炎(AS)患者抗核抗体检测结果,探讨抗核抗体检测在 AS 患者分类管理中的临床应用价值。**方法** 选取该院 2018—2019 年明确诊断为 AS 的患者 453 例为研究对象,其中 AS 合并其他自身免疫性疾病(AID)患者 12 例。采用间接免疫荧光法检测抗核抗体,免疫印迹法检测抗核抗体谱。采用多因素 Logistic 回归分析 12 例 AS 合并其他 AID 患者的危险因素。**结果** 453 例 AS 患者中,抗核抗体阳性 139 例,阳性率为 30.68%。12 例 AS 合并其他 AID 患者,抗核抗体阳性 11 例,阳性率为 91.67%。在抗核抗体阳性检测结果中,女性阳性率明显高于男性,差异有统计学意义($\chi^2=10.44, P<0.01$)。AS 患者抗核抗体核型以核颗粒型(45.32%)为主;抗核抗体阳性的 AS 患者整体滴度中位数为 1:100;抗核抗体滴度 $\geq 1:320$ 患者占 18.71%,其抗核抗体谱检测中特异性抗体检出率达 30.77%。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄越大、抗核抗体阳性为 AS 合并其他 AID 的危险因素($P<0.05$)。**结论** AS 患者中 30.68% 可检出抗核抗体,滴度以 1:100 为主,部分患者出现中高滴度,为合并其他 AID 的表现。应加强抗核抗体阳性且病程较长的中老年 AS 患者的分类管理,进行长期的医学观察,评估是否并发其他 AID。

关键词:强直性脊柱炎; 抗核抗体; 自身免疫性疾病

中图法分类号:R593.23

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)16-2314-04

Analysis of antinuclear antibody detection results and clinical significance in patients with ankylosing spondylitis*

CHEN Shuimian¹, YOU Yuquan², ZHANG Hongfeng¹, RAO Huachun¹, GUO Qingxin^{1△}, CAI Meimei²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Ankylosing Spine, Quanzhou Orthopedic-Traumatological Hospital of Fujian Chinese Medicine University, Quanzhou, Fujian 362000, China

Abstract: **Objective** To analyze the results of antinuclear antibody detection in patients with ankylosing spondylitis (AS), and to explore the clinical application value of antinuclear antibody detection in the classification management of AS patients. **Methods** A total of 453 patients with AS from 2018—2019 in the hospital were selected as the research objects, including 12 AS patients with other autoimmune diseases (AID). The antinuclear antibody was detected by indirect immunofluorescence and the antinuclear antibody spectrum was detected by Western blotting. The risk factors of 12 AS patients with other AID were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** Among the 453 AS patients, 139 were positive for antinuclear antibodies, with a positive rate of 30.68%. 11 of 12 AS patients with other AID were positive for antinuclear antibodies, with a positive rate of 91.67%. In the antinuclear antibody positive test results, the positive rate of women was significantly higher than that of men, and the difference was statistically significant ($\chi^2=10.44, P<0.01$). The karyotype of anti-nuclear antibodies in AS patients was mainly nuclear granule type (45.32%); the overall median titer was 1:100; patients with anti-nuclear antibody titer $\geq 1:320$ account for 18.71%, and the detection rate of specific antibodies in the anti-nuclear antibody repertoire detection reached 30.77%. Multivariate Logistic regression analysis showed that grow older and antinuclear antibody positive were risk factors for AS combined with other AID ($P<0.05$). **Conclusion** Antinuclear antibodies can be detected in 30.68% of AS patients, and the titer is mainly 1:100. Some patients have medium-to-high titer, which is a manifestation of other AID. The classification management of middle-aged and elderly AS patients with positive antinuclear antibodies and a long course of disease should be strengthened, and long-term medical observation should be

* 基金项目:2018 年福建省卫生健康委员会青年科研课题资助计划(2018-1-96)。

作者简介:陈水绵,女,主管技师,主要从事风湿免疫研究。△ 通信作者, E-mail:51699688@qq.com。

本文引用格式:陈水绵,游玉权,张红凤,等.强直性脊柱炎患者抗核抗体检测结果及临床意义分析[J].检验医学与临床,2021,18(16):

carried out to evaluate whether other AID are complicated.

Key words: ankylosing spondylitis; antinuclear antibody; autoimmune disease

强直性脊柱炎(AS)是一种以侵犯脊柱、骶髂关节为主要临床表现,可同时合并全身多部位炎症或异常的慢性进展性疾病。自身抗体是诊断自身免疫性疾病(AID)的重要依据,抗核抗体是细胞内所有核抗原成分的总称,为 AID 的重要辅助诊断指标。抗核抗体存在多种荧光模型,不同荧光模型对应不同的特异性抗体,如抗-SSA 抗体、抗-SSB 抗体、抗-双链 DNA(ds-DNA)抗体等,常见的特异性抗体大部分可通过抗核抗体谱检测,这些抗体也可在 AID 临床症状前数年被检出^[1],是 AID 早期诊断必不可少的生物学指标。本文回顾性分析 AS 患者血清中抗核抗体的检测结果,探讨抗核抗体检测结果在 AS 患者中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2018—2019 年明确诊断为 AS 的患者 453 例为研究对象,对抗核抗体检测结果和临床资料进行统计分析,其中合并其他 AID 的患者 12 例,包括合并类风湿性关节炎(RA)5 例、干燥综合征(SS)3 例、系统性红斑狼疮(SLE)2 例、系统性硬化症(SSc)1 例、混合性结缔组织病(MCTD)1 例。纳入标准:(1)符合国际相关协会 AS、RA、SLE、SS、SSc、MCTD 诊疗指南推荐的诊断标准;(2)排除合并乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病、梅毒患者;(3)排除银屑病或肠道疾病患者。453 例研究对象中男性 344 例(75.94%),平均年龄(33±10)岁;女性 109 例(24.06%),平均年龄(36±11)岁。

1.2 仪器与试剂 Leica-DM2500 荧光显微镜(德国恩斯特·徕茨公司)、EURO-Blot Master II 全自动免疫印迹及配套的 EURO-Lin Scan 软件扫描仪(德国欧蒙医学诊断有限公司)、TDZ5-WS 台式低速离心机(湖南湘潭湘仪仪器有限公司)、420B 电热恒温水箱(江苏新康医疗器械有限公司)。血清抗核抗体 IgG 检测试剂盒(德国欧蒙医学诊断有限公司),每个反应区同时有灵长类肝组织切片和人喉癌上皮细胞。抗核抗体谱 IgG 抗核抗体检测试剂盒(德国欧蒙医学诊断有限公司)。

1.3 方法 采用间接免疫荧光法检测抗核抗体,暗环境中用 Leica-DM2500 荧光显微镜镜检。结果判读:抗体滴度<1:100 为阴性,抗体滴度≥1:100 为阳性,包括 1:100、1:320、1:1 000、1:3 200、>1:3 200,滴度≥1:320 的标本平行稀释到最终滴度,由本实验室内有 5 年以上工作经验的工作人员判读,双人复核。采用免疫印迹法检测抗核抗体谱 IgG,使用全自动免疫印迹仪进行检测,配套 EURO-LinScan 软件进行显色结果灰度值扫描分析。结果判读:灰度

值<11 为阴性,11~25 为弱阳性,>25 为阳性。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0、GraphPad Prism 5.01 进行统计分析。计数资料以例数和率表示,采用 χ^2 检验。计量资料满足正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验;偏态分布以 $M(Q)$ 表示,采用非参数秩和检验。采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同性别 AS 患者抗核抗体分布特征 453 例 AS 患者中抗核抗体阳性 139 例,阳性率为 30.68%。将抗核抗体检测结果分为阳性组(139 例)和阴性组(314 例)。阳性组男性 92 例、女性 47 例,平均年龄(35±11)岁;阴性组男性 252 例、女性 62 例,平均年龄(34±10)岁。12 例 AS 合并其他 AID 患者中男性 5 例、女性 7 例,平均年龄(42±8)岁;抗核抗体阳性 11 例,阳性率为 91.67%。女性患者抗核抗体阳性率(43.12%,47/109)显著高于男性患者的抗核抗体阳性率(26.74%,92/344),差异有统计学意义($\chi^2=10.44, P<0.01$)。

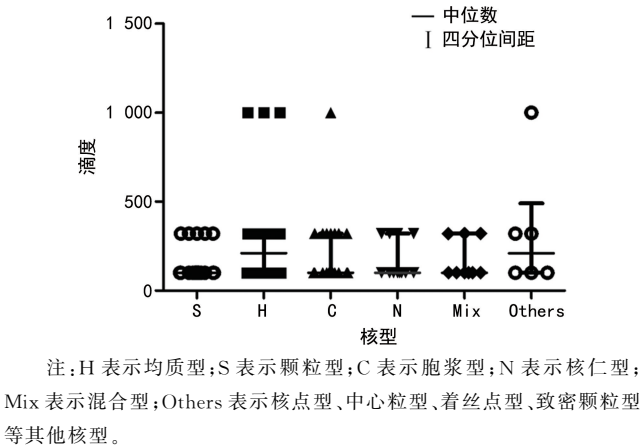
2.2 抗核抗体阳性的 AS 患者荧光核型分布 139 例抗核抗体阳性的 AS 患者,各核型所占比例依次为颗粒型(45.32%,63/139)、均质型(18.71%,26/139)、胞浆型(16.66%,23/139)、核仁型(8.63%,12/139)、混合型(6.47%,9/139)、其他核型(4.32%,6/139)。胞浆型以胞浆颗粒型为主(73.91%,17/23);混合型以颗粒型混合胞浆颗粒型为主(44.44%,4/9)。各核型检出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=17.9, P<0.01$)。

2.3 抗核抗体阳性的 AS 患者核型滴度分布 抗核抗体阳性的 AS 患者整体滴度中位数为 1:100,各核型滴度中位数分别为颗粒型 1:100,均质型 1:210,胞浆型 1:100,核仁型 1:100,混合型 1:100,其他核型 1:210。见图 1。

2.4 不同性别中高滴度(≥1:320)抗核抗体患者分析 将 139 例抗核抗体阳性的 AS 患者分成中高滴度组(≥1:320)与低滴度组(1:100)。中高滴度组 36 例,其中男性 22 例、女性 14 例;低滴度组 103 例,其中男性 70 例、女性 33 例;2 组男女各自所占比例差异无统计学意义($\chi^2=0.56, P>0.05$)。抗核抗体中高滴度(≥1:320)患者核型以均质型为主(38.89%,14/36);中高滴度组患者中 13 例进行了抗核抗体谱检测,其特异性抗体阳性率为 30.77%(4/13);4 例抗核抗体谱阳性的特异性抗体分别为抗 ds-DNA 抗体(均质型 1:1 000)。抗核小体抗体(胞浆颗粒型 1:1 000)、抗 nRNP/Sm 抗体、抗 Ro-52 抗体(胞浆纤

维型 1 : 1 000)、抗组蛋白抗体(均质型 1 : 1 000)。12 例 AS 合并其他 AID 患者中,中高滴度患者 6 例,占 50.00%,其中仅 2 例进行了抗核抗体谱检测,均检出了特异性抗体。

2.5 AS 患者合并其他 AID 患者多因素 Logistic 回归分析 以 AS 患者有无合并其他 AID(赋值:无=0,有=1)为因变量,以性别(赋值:男=0,女=1)、年龄(赋值:<20 岁=0,20~35 岁=1,>35~45 岁=2,>45 岁=3)、抗核抗体结果(赋值:阴性=0,阳性=1)、滴度 1 : 100(赋值:其他=0,1 : 100=1)、滴度 1 : 320(赋值:其他=0,1 : 320=1)、滴度 1 : 1 000(赋值:其他=0,1 : 1 000=1)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄越大、抗核抗体阳性为 AS 合并其他 AID 的危险因素($P<0.05$)。见表 1。



注:H 表示均质型;S 表示颗粒型;C 表示胞浆型;N 表示核仁型; Mix 表示混合型;Others 表示核点型、中心粒型、着丝点型、致密颗粒型等其他核型。

图 1 抗核抗体核型滴度分布

表 1 AS 患者合并其他 AID 患者多因素 Logistic 回归分析结果						
变量	β	SE	Wald	OR	95% CI	P
年龄	0.069	0.028	5.950	1.072	1.014~1.133	0.015
性别	0.716	0.641	1.247	2.047	0.582~7.195	0.264
抗核抗体结果	4.329	1.262	11.769	75.870	6.397~899.890	0.001
滴度 1 : 100	-2.687	1.165	5.315	0.068	0.007~0.669	0.021
滴度 1 : 320	-1.013	1.188	0.727	0.363	0.035~3.724	0.394
滴度 1 : 1 000	-7.907	1.438	30.213	0.000	—	<0.001

注:—表示无数据。在所研究对象中,抗核抗体阳性为中滴度和高滴度的分别有 9 例和 4 例,因此,对于回归分析出来的数据虽然是 1 : 100 和 1 : 1 000 的 $P<0.05$,但因中高滴度例数太少不具参考性,所以不考虑作为结果呈现。

3 讨 论

AS 发病机制的研究主要集中在免疫、遗传、肠道感染等相关的领域。有研究通过交叉理论和分子模拟做动物模型试验,证实微生物感染肠道上皮细胞后数天可使机体产生自身抗体^[2]。另外,已有研究利用宏基因组学的技术为肠道菌群异常在自身免疫性疾病中致病机制的研究提供了依据^[3]。因此,抗核抗体

在 AS 患者中有一定的阳性率,但结缔组织病与 AS 是否有共同的发病基础,目前研究尚无定论,而 AS 合并其他 AID 的相关文献,国内外鲜有报道^[4-7]。

本研究结果显示,AS 患者抗核抗体阳性率为 30.68%,与近年文献报道较为一致^[8-9]。男性患者(75.94%)所占比例远高于女性(24.06%),但对抗核抗体阳性患者进行分析,109 例女性患者中抗核抗体阳性率(43.12%)却显著高于 344 例男性患者中的抗核抗体阳性率(26.74%),可见尽管是以男性为主的研究人群中,抗核抗体阳性仍具有明显的性别差异。可能的原因为雌激素通过与 B 淋巴细胞的雌激素受体结合参与免疫调节,从而可能导致女性中自身抗体的产生与增加^[9]。

本研究结果显示,抗核抗体阳性患者不同核型检出率差异有统计学意义($P<0.05$)。核型以颗粒型(45.32%)为主,其他核型较为分散,主要原因为 AID 不同个体因致病机制的差异可出现不同的靶抗原及荧光核型。颗粒型特异性抗体以抗-SSA 抗体、抗-SSB 抗体、抗 U1-RNP 抗体为主,而抗-SSA 抗体、抗-SSB 抗体为 SS 的特异性抗体^[10-12]。SS 常伴随其他 AID,然而关于 SS 与 AS 并存的报道较少^[13-14]。有文献报道显示,AS 患者中,10% 伴有 SS,71.4% 为抗核抗体阳性^[14]。HELENIUS 等^[15]研究认为,AS 与 SS 可能存在相似的发病基础。

抗核抗体阳性的 AS 患者核型滴度的分布以低滴度为主,抗核抗体滴度 $\geq 1 : 320$ 的 AS 患者占 18.71%(36/139)。低滴度抗核抗体常见于健康人或老年人,但本文抗核抗体在 AS 中的阳性检出率(30.68%)远高于以往研究中健康体检者抗核抗体的阳性率 12.8%^[16]、9.86%^[17]。本研究合并其他 AID 的 AS 患者有 12 例,主要合并 RA,这可能与本院风湿病患者中以 RA 为主有关。

对 AS 合并其他 AID 患者进行多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄越大、抗核抗体阳性为 AS 并发其他 AID 的高危因素。年龄越大,细胞凋亡更频繁,而细胞凋亡中降解表达在细胞表面的蛋白通常为抗核抗体谱的靶细胞,因此,随着年龄的增长,患 AID 的风险越大。本研究也在一定的局限性,对滴度的多因素 Logistic 回归分析只显示 1 : 100 为其危险因素,1 : 320 与 1 : 1 000 却没有呈现,分析原因为:(1)本研究 AS 合并其他 AID 的患者病例数不足,滴度、核型数据离散,仍需要设计合理的大样本研究并进行长期随访来论证;(2)确诊患者并非首诊患者,可能受治疗过程中药物等混杂因素影响。刘倩等^[18]通过总结国内外文献发现,AS 合并其他 AID,两者症状的出现时间相隔大多在 5 年以上,因此,随着疾病发展,年龄越大,抗核抗体阳性的 AS 患者应警惕并发其他 AID。

综上所述,临床工作中 AS 患者可通过临床表现及抗核抗体检查结果,加强其临床分类管理。对抗核抗体阳性的中老年人应长期进行医学随访,注意详问病史、查体,深入评估是否并发其他 AID。检出中高滴度抗核抗体患者,建议进一步做抗核抗体谱的特异性靶抗原确认或其他相关辅助检查。当临床高度疑似合并其他 AID,不论抗核抗体检测结果如何,都需要对特异性抗体进行检测,有利于 AS 患者合并其他 AID 的早发现、早诊断、早治疗。

参考文献

[1] 王晓丽,陈治水,薛成军. 抗核抗体和抗核抗体谱联合检测在自身免疫性疾病诊断和筛查中的应用价值[J]. 中国卫生工程学,2020,19(2):97-99.

[2] 陆叶,欧颖烨,力弘. 空肠弯曲菌诱导系统性红斑狼疮样小鼠模型的优化[J]. 中国临床药理学杂志,2014,23(6):343-347.

[3] ZHANG X,ZHANG D,JIA H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment[J]. Nat Med,2015,21(8):895-905.

[4] 马伟,刘霞,林冰,等. 强直性脊柱炎合并皮肌炎 1 例[J]. 中华风湿病杂志,2017,21(1):50-51.

[5] STEVNS A M,KANNAN S B,TOROK K S, et al. Brife report: HLA-DRB1, DQA1, and DQB1 in juvenile-onset systemic sclerosis[J]. Arthritis Rheumatol,2016,68(11):2772-2777.

[6] 胡淑琳,左晓霞,李懿莎. 系统性硬化症合并强直性脊柱炎 1 例及文献复习[J]. 中南大学学报(医学版),2018,43(11):1263-1265.

[7] 李翊,吴歆,王友莲. 强直性脊柱炎合并自身免疫性甲状腺疾病的研究进展[J]. 国际免疫杂志,2017,40(6):684-

687.

[8] 张笑芸,胡旭姣. 7 708 例血清抗核抗体和抗核抗体谱联合检测的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志,2019,39(24):3066-3068.

[9] 王泽钧,刘义庆,邵婧,等. 11 452 例抗核抗体结果及临床意义探讨[J]. 检验医学与临床,2017,20(14):2980-2982.

[10] 周鑫昀,陈惠,沈立松. 自身免疫性疾病新型自身抗体研究进展[J]. 检验医学,2017,32(6):543-548.

[11] 罗雯斌,王晔恺,于倩,等. 164 例抗核抗体斑点型阳性者血清抗核抗体谱聚类分析[J]. 检验医学,2018,33(7):604-607.

[12] 温丽娟,高敏. 联合抗 SSA,SSB,抗核抗体以及抗环胍氨酸肽抗体对诊断原发性干燥综合征的临床意义[J]. 中国医药科学,2019,3(9):189-193.

[13] 王彩虹,李小峰,王来远,等. 强直性脊柱炎合并干燥综合征五例分析[J]. 中华风湿病学杂志,2000,4(6):371-373.

[14] KOBAK S,KOBAK AC,KABASAKAL Y, et al. Sjögren's syndrome in patients with ankylosing spondylitis[J]. Clin Rheumatol,2007,26(2):173-175.

[15] HELENIUS L M,HIETANEN J H,HELENIUS I, et al. Focal sialadenitis in patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthropathy:a comparison with patients with rheumatoid arthritis or mixed connective tissue disease[J]. Ann Rheum Dis,2001,60(8):744-749.

[16] 陈水绵,俞翀翌,李恩灵,等. 自身免疫性疾病患者及健康体检者自身抗体相关实验室指标分析[J]. 检验医学,2018,33(1):31-36.

[17] 李艳,孙家祥,刘利洪. 体检人群抗核抗体筛查的临床意义探讨[J]. 西南国防医药,2019,29(11):1133-1135.

[18] 刘倩,贾园,苏茵,等. 类风湿性关节炎合并强直性脊柱炎 3 例[J]. 北京大学医学报(医学版),2014,46(1):149-154.

(收稿日期:2020-10-11 修回日期:2021-04-18)

(上接第 2313 页)

[8] BARON J H,CONNELL A M,LENNARD J E. Variation between observers in describing mucosal appearances on proctocolitis[J]. Br Med J,1964,1(5375):89-92.

[9] DAPERNO M,D' HAENS G,VAN ASS-CHE G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease; the SES-CD[J]. Gastrointest Endosc,2004,60(4):505-512.

[10] SPICELAND C M,LODHIA N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: role in diagnosis, management, and treatment[J]. World J Gastroenterol,2018,24(35):4014-4020.

[11] HE Y,ZHU Z,CHEN Y, et al. Development and validation of a novel diagnostic nomogram to differentiate between intestinal tuberculosis and Crohn's disease:a 6-year prospective multicenter study[J]. Am J Gastroenterol,2019,114(3):490-499.

[12] TORRES J,MEHANDRU S,COLOMBEL J F, et al.

Crohn's disease[J]. Lancet,2017,389(10080):1741-1755.

[13] PARK E K,HAN N Y,PARK B J, et al. Value of computerized tomography enterography in predicting Crohn's disease activity: correlation with Crohn's disease activity index and c-reactive protein[J]. Iran J Radiol,2016,13(4):e34301.

[14] GUGLIELMO F F,ANUPINDI S A,FLETCHER J G, et al. Small bowel crohn disease at CT and MR enterography: imaging atlas and glossary of terms [J]. Radiographics,2020,40(2):354-375.

[15] KIM Y S,KIM S H,RYU H S, et al. Iodine quantification on spectral detector-based dual-energy ct enterography: correlation with crohn's disease activity index and external validation[J]. Korean J Radiol,2018,19(6):1077-1088.

(收稿日期:2021-01-23 修回日期:2021-04-28)