

# Titin 抗体检测在重症肌无力并发胸腺瘤诊断中的价值<sup>\*</sup>

梁 芸, 万玲玲, 李玉雪, 王之瑜, 杨红霞, 郑 梅 (石家庄市第一人民医院, 石家庄 050051)

**摘要:**目的 探讨连接素(Titin)抗体检测在重症肌无力(MG)并发胸腺瘤患者诊断中的价值。方法 选取2013年1月~2014年11月石家庄市第一人民医院收治的MG患者56例,其中并发胸腺瘤患者(MGT)36例,不伴胸腺瘤MG组(NTMG)56例,其他疾病患者(OND)30例,健康对照组(HC)50例。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对重症肌无力患者、其他疾病患者和健康对照组进行Titin抗体检测并比较。结果 Titin抗体在MGT组、NTMG组、OND组和HC组的阳性率分别为88.9%,10.7%,6.7%和2.0%。MGT组的Titin抗体阳性率较NTMG组、OND组和HC组均显著升高( $\chi^2=52.1, 41.1, 63.2$ , 均 $P=0.000$ ),而NTMG组、OND组和HC组间比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.051, P=0.821, \chi^2=1.993, P=0.158$ )。Titin抗体诊断MG并发胸腺瘤患者的敏感度为88.9%,特异度为89.3%。按照Osserman临床分型,I,II,III及IV型MG患者的Titin抗体阳性率分别为11.8%,47.6%,83.3%和100%。Titin抗体阳性率与MG患者临床分型具有统计学意义( $\chi^2=9.09, P=0.028$ )。结论 Titin抗体是MG并发胸腺瘤特异和敏感的血清学诊断指标。Titin抗体阳性率越高,可提示重症肌无力患者病情越严重。

**关键词:**重症肌无力;连接素抗体;胸腺瘤

中图分类号:R746.1;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)04-038-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.04.009

## Clinical Significance of Titin Antibody Detection in the Diagnosis of Myasthenia Gravis Combined Thymoma

LIANG Yun, WAN Ling-ling, LI Yu-xue, WANG Zhi-yu, YANG Hong-xia, ZHENG Mei  
(the First People's Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050051, China)

**Abstract:** Objective to evaluate the role of Titin antibody detection in the diagnosis of myasthenia gravis (MG) combined thymoma. **Methods** Selected hospital treated 92 cases of patients with MG from January 2013 and November 2014 in the First People's Hospital of Shijiazhuang, including 36 patients with thymoma (MGT), 56 patients not with thymoma MG group (NTMG), 30 patients with other diseases and 50 cases of Healthy control group. Titin antibody in patients with MG and Healthy control group were detected by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Titin antibodies in the MG group combined thymoma (MGT), not with thymoma MG group (NTMG) and other diseases control (OND) and healthy controls (HC) positive rate was 88.9%, 10.7%, 6.7% and 2.0% respectively. MGT Titin antibody positive rate were significantly higher than NTMG group, OND group and HC group ( $\chi^2=52.1, 41.1, 63.2$ , all  $P=0.000$ ), while NTMG, OND group and HC groups had no statistical significance ( $\chi^2=0.051, P=0.821; \chi^2=1.993, P=0.158$ ), the positive rate of Titin antibody was significantly positive correlation with thymoma lesions ( $\chi^2=9.09, P=0.028$ ). The sensitivity of Titin antibodies in the diagnosis of MG with thymoma was 88.9%, specificity of 89.3%. According to the Osserman clinical classification, positive rate of Titin antibodies MG patients with Type I, II, III and IV were 11.8%, 47.6%, 83.3% and 100% respectively. Positive rate of Titin antibody were statistical correlation with clinical classification of MG patients ( $\chi^2=9.09, P=0.028$ ). **Conclusion** Titin antibody is MG combined thymoma specific and sensitive serological indicator. High positive rate of Titin antibody can prompt severity diseases.

**Keywords:** myasthenia gravis; Titin antibody; thymoma

连接素(titin)是一种大分子肌纤维骨架收缩蛋白,在维持肌肉弹力中起重要作用。Titin抗体是针对Titin中A/I带交界处的主要免疫原性区(MIR)产生的抗体。近年研究发现Titin抗体与重症肌无力(myasthenia gravis, MG)并发胸腺瘤的关系密切,认为该抗体对于诊断MG并发胸腺瘤具有重要意义<sup>[1]</sup>。为此我们检测了MG患者血

清Titin抗体浓度,评价其在MG并发胸腺瘤诊断中的临床价值。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2013年1月~2014年11月我院收治的MG患者92例,均根据典型临床表现、新斯的明试验、重复电刺激、血清AchR-Ab测定、胸腺CT/MR和病理检查而确诊。根据CT/

<sup>\*</sup> 基金项目:河北省卫生厅医学科研重点课题(ZD20140068)。

作者简介:梁 芸(1977—),女,主治医师, Tel:13731124820, E-mail:1804361078@qq.com。

MR 结果和胸腺病理分成两组:①伴胸腺瘤 MG 组 (MGT):36 例,男性 16 例,女性 20 例,年龄 17~73 岁,平均年龄  $44 \pm 16$  岁。②不伴胸腺瘤 MG 组 (NTMG):56 例,男性 29 例,女性 27 例,年龄 3~62 岁,平均年龄  $35 \pm 12$  岁。其中胸腺增生 34 例,胸腺萎缩 6 例,胸腺囊肿 2 例,胸腺正常 14 例。所有 MG 患者按 Osserman 分型:I 型 17 例,II 型 61 例,III 型 11 例,IV 型 3 例。同时选取年龄、性别相匹配的健康正常人 50 例作为健康对照组 (HC) 和其他疾病患者 30 例作为其他疾病对照组 (OND)。OND 组包括脑梗死、脑出血、运动神经元病、皮肌炎及急性心肌梗死等。

1.2 试剂和仪器 Titin 抗体的测定采用德国 DLD 公司提供的试剂盒。

1.3 方法 MG 患者、健康对照组的外周静脉血经 3 000 r/min 离心 10 min 后取血清,保存于一 70℃ 待测。实验中使用同批号的酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒,批间差异小于 8%。实验操作步骤严格按试剂说明书进行,待反应终止后双波长 (450 nm, 630 nm) 比色,读取各吸光度 A,大于质控血清者为阳性。

1.4 统计学分析 统计学处理采用 SPSS19.0 统计软件,各组间阳性率的比较采用卡方检验,相关性用 pearson 相关统计分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Titin 抗体在各研究组中的阳性率及对 MG 并发胸腺瘤的敏感度和特异度 Titin 抗体在 MGT 组、NTMG 组、OND 组和 HC 组的阳性率分别为 88.9%, 10.7%, 6.7% 和 2.0%。MGT 组的 Titin 抗体阳性率较 NTMG 组、OND 组和 HC 组均显著升高 ( $\chi^2 = 52.1, 41.1, 63.2$ , 均  $P < 0.01$ ), 而 NTMG 组、OND 组和 HC 组间阳性率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.051, P = 0.821; \chi^2 = 1.993, P = 0.158$ )。Titin 抗体阳性率的升高与胸腺瘤病变呈显著正相关 ( $P < 0.01$ )。按照病理检查结果作为诊断胸腺瘤的金标准,分析 Titin 抗体在 MG 并发胸腺瘤诊断中的特异度和敏感度,结果为:Titin 抗体对 MG 并发胸腺瘤的敏感度为 88.9%, 特异度为 89.3%。它的阳性预测值和阴性预测值分别是 84.2% 和 92.6%, 阳性似然比为 8.31。

### 2.2 Titin 抗体与 MG 患者临床分型的相关性

本研究进一步对比分析了 MG 患者的临床分型及实验室指标与 Titin 抗体阳性率的关系。按照 Osserman 临床分型, I, II, III 及 IV 型 MG 患者的 Titin 抗体阳性率分别为 11.8%, 47.6%, 82.0% 和 100%, Osserman 分型相关性分析提示, Titin

抗体阳性率与 MG 患者临床分型具有统计学相关性 ( $\chi^2 = 9.09, P = 0.028$ ), MG 病情越重, Titin 抗体阳性率越高。

3 讨论 重症肌无力是一类以骨骼肌易疲劳为特征的自身免疫性疾病<sup>[2]</sup>。胸腺与 MG 的发病密切相关,有研究显示在胸腺瘤皮质内存在大量 Titin 抗原表达,胸腺瘤组织中微环境的改变能引起自身免疫翻译清除机制发生障碍,产生 Titin 抗体<sup>[3,4]</sup>。Titin 是一种丝状蛋白,存在于所有脊椎动物的横纹肌中, Titin 与肌肉机械性损伤及肌肉基因激活有直接的相关性,临床上乙酰胆碱受体抗体 (AChR-Ab) 阴性的 MG 患者常伴有胸腺异常,尤其是伴有胸腺瘤的 MG 患者,表明 AChR-Ab 可能并不是胸腺瘤产生的主要因素<sup>[5]</sup>。对 MG 发病机制而言,除 AChR-Ab 机制外,还有其他抗体或分子存在。随着研究的深入,国内外学者陆续发现除 AChR-Ab 以外的其他自身抗体,如 MusK 抗体, Titin 抗体和 RyR 抗体<sup>[6,7]</sup>等。

近年来,国外 Titin 抗体检测在 MGT 患者中的应用逐渐受到重视。我们研究发现 MGT 组 Titin 抗体阳性率显著升高,为 88.9%, 高于 Sczczudlik 等<sup>[1]</sup>报道的 MGT 组 Titin 抗体 54% 的阳性率。但 Suzukis 等<sup>[8]</sup>研究发现在 MGT 患者中 Titin 抗体的阳性率则高达 95%。这种 MGT 组 Titin 抗体阳性率检出差异可能与检测方法、种族和地区环境等有关。我们研究发现 MGT 组 Titin 抗体阳性率高于 NTMG 组、OND 组和 HC 组,表明 Titin 抗体在 MGT 患者中有较高的阳性率,可用于 MGT 患者和 NTMG 患者的鉴别诊断。另外研究发现 Titin 抗体对 MG 并发胸腺瘤的敏感度为 88.9%, 特异度为 89.3%, 说明 Titin 抗体是诊断 MG 并发胸腺瘤患者较敏感和特异的实验室诊断指标, Titin 抗体检测对 MG 患者是否并发胸腺瘤诊断具有重要的临床应用价值。

国外研究发现 Titin 是横纹肌的重要结构蛋白,针对其产生的自身免疫反应会引起严重肌无力症状, Titin 抗体可间接反映病情的严重程度<sup>[9]</sup>。本文根据 Osserman 分型研究发现, Titin 抗体阳性率在 I 型 MG 患者中仅有 11.8%, III 及 IV 型 MG 患者的 Titin 抗体阳性率远高于 I, II 型 MG 患者, MG 临床分型越高和 MG 患者病情越重, Titin 抗体阳性率越高。说明 Titin 抗体与 MG 的临床严重程度关系密切,可以作为病情的监测指标。

综上所述,本文的结果显示, Titin 抗体可作为 MG 患者并发胸腺瘤敏感而特异的血清学指标,高浓度的 Titin 抗体可能提示患者病情严重,需积极

治疗。在 MG 患者中开展血清 Titin 抗体的测定对于胸腺瘤的早期诊断及判断预后具有重要的临床指导意义。

#### 参考文献:

- [1] Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, et al. Antititin antibody in early and late-onset myasthenia gravis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130(4): 229-233.
  - [2] Tsai Y, Lin Y, Chen C, et al. Thymoma associated with myasthenia gravis and sjogren syndrome [J]. *West Indian Med J*, 2013, 62(3): 264-265.
  - [3] 吴君霞. 重症肌无力相关自身抗体的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(19): 3491-3493.  
Wu JX. Research progress in myasthenia gravis related autoantibodies [J]. *Medical Recapitulate*, 2013, 19(19): 3491-3493.
  - [4] He ZF, Lu W, Qiao J, et al. Thymic expression of the main immunogenic region of titin in thymomatoas myasthenia gravis [J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(4): 1324-1332.
  - [5] Yilmaz V, Oflazer P, Aysal F, et al. Differential cytokine changes in myasthenia gravis patients with antibodies against AChR and MusK [J]. *Plos One*, 2015, 10(4): e123546.
  - [6] Sun C, Meng F, Li Y, et al. Antigen-specific immunoadsorption of anti-acetylcholine receptor antibodies from sera of patients with myasthenia gravis [J]. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*, 2010, 38(1): 99-102.
  - [7] Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MusK-antibody positive myasthenia gravis: a U. S. experience [J]. *Muscle Nerve*, 2010, 41(3): 370-374.
  - [8] Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis [J]. *Autoimmune Dis*, 2011(2011): 740583.
  - [9] Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment [J]. *Autoimmune Disease*, 2011(2011): 474512.
- 
- (上接 37 页)肺结核的临床特点研究 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(19): 2191-2192.
- Lan K, Wu QC, Qin SF, et al. Clinical characteristics research of immune reconstitution syndrome complicated with pulmonary tuberculosis in AIDS patients after highly active anti-retroviral therapy [J]. *Chinese General Practice*, 2012, 15(19): 2191-2192.
- [2] Kobashi Y, Abe M, Mouri K, et al. Usefulness of tuberculin skin test and three interferon-gamma release assays for the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis [J]. *Intern Med*, 2012, 51(10): 1199-1205.
  - [3] 钱晨. 结核感染 T 细胞酶联免疫斑点试验与结核抗体试验在诊断骨关节结核中的临床应用价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(4): 74-76.  
Qian C. Clinical value of tuberculosis infection T cell ELISPOT and TB antibody test in experimental tuberculosis of bones and joints [J]. *J Mod Lab Med*, 2015, 30(4): 74-76.
  - [4] 鲁曦, 李王平, 谢永宏, 等.  $\gamma$ -干扰素释放试验在肺外结核诊断中的应用与评价 [J]. *中华肺部疾病杂志 (电子版)*, 2016, 9(1): 20-25.  
Lu X, Li WP, Xie YH, et al. Evaluation of interferon-gamma release technique in extra-pulmonary tuberculosis detection [J]. *Chin J Lung Dis (Electronic Edition)*, 2016, 9(1): 20-25.
  - [5] 段静, 王艳, 袁杭, 等. 结核杆菌五种实验室检测方法比较 [J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(4): 79-82.  
Duan J, Wang Y, Yuan H, et al. Comparison of *mycobacterium tuberculosis* in five kinds of laboratory tests [J]. *J Mod Lab Med*, 2014, 29(4): 79-82.
  - [6] 李珊, 刘媛媛, 李宁, 等. 住院艾滋病患者并发巨细胞病毒感染特点分析 [J]. *中国病毒病杂志*, 2015, 5(3): 185-188.  
Li S, Liu YY, Li N, et al. Cytomegalovirus infection among hospitalized AIDS patients in Wuhan city of China [J]. *Chin J Viral Dis*, 2015, 5(3): 185-188.
  - [7] 童学成, 陈国春, 濮翔科, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验对艾滋病合并肺结核的临床诊断价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(14): 3632-3634.  
Tong XC, Chen GC, Pu XK, et al. Clinical value of T-cell enzyme-linked immunospot test in diagnosis of AIDS complicated with tuberculosis [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2014, 24(14): 3632-3634.
  - [8] 陈仁芳, 杨琦恩, 陆宇红, 等. T-SPOT. TB 在艾滋病合并结核感染诊断中的应用 [J]. *江苏医药*, 2014, 40(5): 532-534.  
Chen RF, Yang QE, Lu YH, et al. Application of T-SPOT. TB in diagnosis of tuberculosis in AIDS patients in advanced stag [J]. *Jangsu Med J*, 2014, 40(5): 532-534.
  - [9] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南第 3 版 (2015 版) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2015, 8(5): 385-401.  
AIDS Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Third edition of the guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2015) [J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2015, 8(5): 385-401.

收稿日期: 2016-05-05

修回日期: 2016-06-29

收稿日期: 2016-05-05

修回日期: 2016-06-25