

类风湿关节炎患者抗核抗体类型及相关抗体的研究

刘卫霞, 庞爱梅, 郭绪晓, 张 恒

(山东中医药大学附属医院检验科, 济南 250011)

摘要:目的 研究类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)病人抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)阳性的比例及类型,进一步探讨 ANA 阳性对应的相应抗体以及 RA 患者 ANA 与血清类风湿因子(rheumatoid factor, RF)和抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)水平的关系,从而对 RA 患者的病因进行研究。方法 选取山东中医药大学附属医院风湿免疫科的病人 462 例。其中 RA 患者 342 例,骨关节炎患者 120 例。分别检测两组患者的 ANA 阳性率、ANA 类型和 ANA 谱以及 ANA 阳性率与 RF 和 ACPA 水平的关系。结果 342 例 RA 患者中,ANA 阳性的比例为 64.04%,而骨关节炎患者 ANA 阳性率仅为 4.17%,二者相比差异有统计学意义($\chi^2 = 127.47, P < 0.01$)。RA 患者的 ANA 阳性类型以核颗粒型和核均质型为主(占 71.69%)。研究 RA 患者 ANA 阳性率与血清 RF 和 ACPA 水平的关系发现血清 RF 和 ACPA 水平高的患者 ANA 阳性率要高于 RF 和 ACPA 水平低的病人($\chi^2 = 46.33, P < 0.05$)。结论 RA 患者的 ANA 阳性率明显高于正常人,其类型以核颗粒型和核均质型为主。RA 的 ANA 阳性率与血清 RF 和 ACPA 的水平呈正相关。抗核抗体在 RA 的发病中可能发挥着重要的作用。

关键词:类风湿关节炎;抗核抗体;类风湿因子;抗环瓜氨酸肽抗体

中图分类号:R593.22;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2020)01-065-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.01.017

Research of Antinuclear Antibody Pattern and the Related Antibody in Patients with Rheumatoid Arthritis

LIU Wei-xia, PANG Ai-mei, GUO Xu-xiao, ZHANG Heng

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

Abstract: **Objective** In order to make the etiology of rheumatoid arthritis(RA) clear, studied the positive rate of antinuclear antibody(ANA), the ANA pattern and the related antibody in rheumatoid patients. Then further studied the relationship between the positive rate of ANA and the serum level of rheumatoid factor(RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibody(ACPA) in rheumatoid patients. **Methods** 462 patients from Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine were selected. 342 patients of them were diagnosed with rheumatoid arthritis(case group). 120 patients were diagnosed with osteoarthritis(control group). The positive rate of ANA, the ANA pattern, ANA spectrum and the relationship between the positive rate of ANA and the serum level of RF and ACPA were observed. **Results** The positive rate of ANA in 342 rheumatoid patients was 64.04%, and the positive rate of ANA in 120 osteoarthritis patients was 4.17%. There was statistical significance between the two groups($\chi^2 = 127.47, P < 0.01$). The ANA pattern in rheumatoid patients mainly included nuclear granule type and nuclear homogeneity type(accounting for 71.69%). Then found the positive rate of ANA in the patients with higher serum level of RF or ACPA was higher than that in patients with lower serum level of RF or ACPA($\chi^2 = 46.33, P < 0.05$). **Conclusion** The positive rate of ANA in rheumatoid patients was significantly higher than that in normal person. The ANA pattern in these patients mainly included nuclear granule type and nuclear homogeneity type. The positive rate of ANA in RA patients was in direct proportion to their serum level of RF and ACPA. So ANA may play an important role in development of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; antinuclear antibody; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibody

目前自身免疫性疾病的研究受到越来越多的重视。自身免疫性疾病的病因是患者的免疫机制紊乱导致体内产生了自身抗体。类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一类常见的自身免疫性疾病,其

基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(2013-069)。

作者简介:刘卫霞(1974-),女,博士,主管技师,主要从事类风湿关节炎病因和治疗的研究, E-mail:785504900@qq.com。

病因的研究也受到广泛关注^[1-3]。抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)作为自身免疫性疾病常见的自身抗体,在多种自身免疫性疾病中有极高的阳性率^[4-6]。在系统性红斑狼疮阳性率占95%~100%,混合性结缔组织病阳性率占80%~100%,全身性硬皮病占85%~90%,在RA中占20%~40%。但是对于ANA在类风湿发病中的作用尚未见报道。笔者主要就ANA在RA患者中的阳性率、荧光类型及其与RF和抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)的关系进行研究,该结果对于揭示ANA在RA发病中的作用有极大的帮助。

1 材料和方法

1.1 研究对象 收集2018年7月~2019年7月我院风湿免疫科确诊的RA患者342例为病例组,收集同期普通骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者120例为对照组。RA患者均符合2009年ACR/EULAR制定的RA分类标准,OA患者符合骨关节炎诊断标准,排除并发其他结缔组织病。

1.2 试剂和仪器 ANA类型分析采用间接免疫荧光法(欧蒙医学实验诊断试剂公司的试剂盒),用Olympus荧光显微镜进行分析;ANA谱分析了采用免疫印迹法(欧蒙医学实验诊断试剂公司);RF采用免疫散射比浊法进行检测,使用的是西门子BN Prospec特种蛋白仪及原厂配套试剂;ACPA检测采用ELISA法(上海科新生物科技有限公司的试剂盒)。

1.3 研究方法 采集受检者静脉血3ml于真空采血管中,3 500r/min离心5min,用于ANA类型、ANA谱、RF和ACPA的检测。ANA荧光类型滴度<1:100判断为阴性,≥1:100判断为阳性。阳性荧光模型有核颗粒型、核均质型、核仁型、核膜型和着丝点型。ANA谱可以检测U1-nRNP, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), Scl-70, PCNA和dsDNA等14种高度纯化的细胞核抗原。血清RF>15 IU/ml为阳性,ACPA>25U/ml为阳性。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA患者ANA阳性率观察结果 342例RA患者中男性57例,女性285例,年龄 60.7 ± 11.46 岁,RF的平均值为 321.12 ± 292.38 IU/ml,ACPA的平均值为 $1\,123 \pm 1\,644$ U/ml。RA组ANA阳性率64.04%(219/342),普通骨关节炎组患者ANA阳性率4.17%(5/120)。RA组ANA阳性率与OA组比较差异有统计学意义($\chi^2=127.47$, $P<0.01$)。

2.2 RA患者ANA类型分析 RA患者ANA类型分析发现,在219例ANA阳性病人中,核颗粒型85

例(38.8%),核均质型72例(32.8%),胞浆型33例(15.07%),核仁型15例(6.85%),核颗粒型合并胞浆型14例(6.39%)。ANA阳性滴度范围1:100~1:3 200。其中滴度1:100者83例(37.90%),1:320者86例(39.27%),1:1 000者49例(22.37%),1:3 200者1例(0.46%)。

2.3 RA患者ANA类型与ANA谱的关系 为了研究RA患者ANA阳性者对应的抗体,我们观察了这些ANA阳性患者对应的ANA谱(共14种抗原)。结果发现这些患者ANA谱有61%都是阴性的,另外11.5%是SS-A Ab阳性。说明RA患者ANA阳性对应的抗体不是我们检测的这14种抗体,其对应的抗体尚不清楚。

2.4 RA患者ANA阳性率与血清RF和ACPA水平的关系 有大量的报道RA患者的严重程度与血清RF和ACPA的水平有关^[7-8]。RF和ACPA水平越高,疾病越严重。为了研究ANA阳性率与血清RF和ACPA水平的关系,我们将血清RF的水平分为≤100 IU/ml和>100 IU/ml两组,将ACPA水平分为≤400 U/ml和>400 U/ml两组。发现在RF或ACPA水平比较低的RA患者中,ANA阳性率也较低(36.36%, 36/99),而在RF或ACPA水平较高的RA患者中,ANA阳性率较高(75.31%, 183/243),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=46.33$, $P<0.01$)。

3 讨论

自身免疫性疾病的病因是患者产生了针对自身的自身抗体。人体的生长、发育和生存有完整的自身免疫耐受机制的维持,正常的免疫反应有保护性防御作用,即对自身组织、成分不发生反应。一旦自身耐受的完整性遭到破坏,则机体视自身组织、成分为“异物”,而发生自身免疫反应,产生自身抗体。抗核抗体是自身免疫性疾病常见的一种自身抗体。我们的研究发现RA患者的阳性率为64.04%,说明ANA在RA的发病中可能发挥着重要的作用。

类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸肽抗体(ACPA)作为自身抗体,已经在RA患者的诊断和治疗中得到广泛的应用。在正常的免疫系统中RF发挥着重要的生理作用,比如RF的IgM亚型促进巨噬细胞的吞噬作用和感染时抗原抗体复合物的清除;补体的固定;促进B细胞对抗原的摄取和递呈给CD4⁺T细胞。但是这些天然的IgM-RF亲和力比较低,而病理类型的IgM-RF亲和力大大增强,而且RF的IgG和IgA亚型似乎在RA的发病中发挥更大的作用。对ACPA的研究发现,对环瓜氨酸肽化的自身抗原特异的T细胞会被激活,导致病理性辅助T细胞的产生,这些病理性辅助T细胞会帮助机体产生更多的自身

(下转70页)