

抗核小体抗体和抗 Sm 抗体鉴别诊断系统性红斑狼疮的 Meta 分析

刘欢欢¹, 潘发明², 陈礼文¹ (1. 安徽医科大学第二附属医院检验科, 合肥 230032;
2. 安徽医科大学公共卫生学院, 合肥 230032)

摘要: **目的** 系统评价抗核小体抗体 (antinucleosome antibody, ANuA) 和抗 Sm 抗体 (anti-Smith) 在鉴别诊断系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 和其他自身免疫病中的临床价值。 **方法** 系统检索中国知网 (CNKI), CBM, PubMed 和 EMBASE 数据库, 检索时间为建库至 2020 年 6 月 30 日, 纳入以 ANuA 和抗 Sm 抗体两项指标鉴别诊断 SLE 与其他自身免疫病的研究, 并计算敏感度、特异度、阳性比值比、阴性比值比及诊断比值比, 此外, 绘制汇总受试者工作曲线 (SROC) 并计算曲线下面积 (AUC), 主要分析采用 Stata15.0 软件进行。 **结果** 共纳入 13 篇诊断性相关文献 (实验组 2 068 例, 对照组 1 259 例)。 ANuA 和抗 Sm 抗体的合并敏感度分别为 0.60(95%CI:0.48~0.71) 和 0.33(95%CI:0.25~0.42), 合并特异度分别为 0.97(95%CI:0.95~0.98) 和 0.98 (95%CI:0.97~0.99), 合并诊断比值比分别为 44.40(95%CI:21.45~91.90) 和 19.30(95%CI:10.97~33.97); SROC 曲线下面积分别为 0.96(95%CI:0.94~0.97) 和 0.87 (95%CI:0.83~0.89)。 **结论** ANuA 诊断 SLE 的敏感度高于抗 Sm 抗体, 具有较大的临床应用价值。

关键词: 抗核小体抗体; 抗 Sm 抗体; 系统性红斑狼疮; 自身免疫病; meta 分析

中图分类号: R593.241; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 03-001-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.001

Value of Antinucleosome Antibody and Anti-Sm Antibody in the Differential Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis

LIU Huan-huan¹, PAN Fa-ming², CHEN Wen-li¹ (1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2. School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the the clinical value of antinucleosome antibody (ANuA) and anti-Sm antibody (anti-Sm) in the differential diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) and other autoimmune diseases. **Methods** CNKI, CBM, PubMed and Embase databases were electronically searched to collect the research that two indicators of anti-nucleosome antibody and anti-Sm antibody are included in the differential diagnosis of systemic erythema lupus and other autoimmune diseases from the establishment of the database to June 30, 2020. Calculated the sensitivity, specificity, positive odds ratio, negative odds ratio, and diagnostic odds ratio and draw summary receiver operating curve (SROC). **Results** A total of 13 diagnosis-related literatures (experimental group 2 068 cases, control group 1 259 cases) were included. The combined sensitivity of anti-nucleosome antibody and anti-Sm antibody were 0.60 (95%CI: 0.48~0.71) and 0.33 (95%CI: 0.25~0.42), the combined diagnostic odds ratio were 44.40 (95%CI: 21.45~91.90) and 19.30 (95%CI: 10.97~33.97), and the area under the SROC curve were 0.96(95%CI: 0.94~0.97) and 0.87 (95%CI: 0.83~0.89), respectively. **Conclusion** The sensitivity of anti-nucleosome antibody in diagnosing systemic lupus erythematosus was higher than that of anti-Sm antibody, and has greater clinical application value.

Keywords: bantinucleosome antibody; anti-Sm antibody; systemic lupus erythematosus; autoimmune diseases; meta-analysis

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是由免疫复合物介导和沉积导致的结缔组织病^[1], 为临床上最常见的自身免疫病之一, 好发于女性, 其患病率约为男性 6 倍, 常累及关节、肾脏等多个器官, 严重危害患者健康^[2]。然而目前并没有彻底治愈 SLE 的有效方法, 因此提早预防, 尽早

做出诊断格外重要。当前临床上多以 1997 年美国风湿病学会修订的标准^[3] 为诊断指南, 其中自身抗体检测是 SLE 诊断的重要方案。抗 Sm 抗体 (anti-Smith) 被发现并应用于临床检测较早, 是 SLE 的高特异性抗体, 其检测结果为阳性的患者, 即便暂不满足 SLE 诊断标准, 也应结合组织病理检查谨慎

基金项目: 国家自然科学基金面上基金 (81972013); 安徽省转化医学研究院 “A 类” 科研项目 (2017zhyx11)。

作者简介: 刘欢欢 (1997-), 女, 在读硕士, 研究方向: 肝癌、自身免疫性肝炎, E-mail: ay_hhliu@163.com。

通讯作者: 陈礼文, 男, 副教授, 副主任技师, 研究生导师, E-mail: lw_ch@163.com。

潘发明, 男, 博士生导师, E-mail: famingpan@ahmu.edu.cn。

做进一步判断,但抗 Sm 抗体敏感度较差,且其在 SLE 早期出现后基本保持在一定水平,在判断疾病活动方面价值有限;抗核小体抗体(antinucleosome antibody, ANuA)是近些年新发现的自身抗体,多项临床研究表明其敏感度远高于抗 Sm 抗体,为 SLE 的诊断提供了新的检测依据^[4],但其结果易受硬皮病等其他自身免疫病及患者情绪影响,特异度方面还有待考证^[5]。本研究用循证医学 Meta 分析方法系统评价 ANuA 和抗 Sm 抗体在 SLE 的鉴别诊断中的临床价值。

1 材料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 文献来源:计算机检索中国知网(CNKI),CBM, PubMed, EMBASE 数据库,检索检测 ANuA 和抗 Sm 抗体诊断 SLE 的相关文献;检索时间为建库至 2020 年 6 月 30 日;检索词包括“SLE”、“SLE”、“lupus erythematosus, systemic”, “systemic lupus erythematosus”, “lupus erythematosus disseminatus”, “ANuA”, “ANuA”, “antinucleosome antibody”, “抗 Sm 抗体”, “史密斯抗体”, “anti sm”和“anti smith”,采用关键词与主题词相结合的方式,语种限中文,英文。

1.1.2 纳入和排除标准:纳入标准:①诊断前未确诊为 SLE;②同一病例分别进行 ANuA 和抗 Sm 抗体检测,且检测时间间隔不超过一个月;③每一病例均以 1997 年或 1982 年美国风湿病协会诊断标准、中华医学会风湿病学分会《SLE 诊断及治疗指南》或病理活检为金标准;④每组纳入病例数 ≥ 50 ;⑤可获取详细的研究数据;

排除标准:①每组纳入病例数 <50 ;②重复发表、资料、数据不全的文献;③经验交流、meta 分析及综述等二次文献和会议论文;④动物实验;⑤研究方向不和。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选:资料提取与质量评价文献筛选由两位信息员独立作业,意见不一致时提交第三方讨论决定。根据中英文数据库初筛得到相关文献 210 篇,剔除重复文献、系统评价、综述和动物实验后剩余文献 183 篇,阅读题目和摘要剔除明显不相关文献后剩余 54 篇,剔除研究对象过少、金标准不明确、实验设计不严谨及原始数据不全 41 篇,最终纳入文献 13 篇。依据纳入标准和排除标准,由两位筛选者独立筛选出符合条件的文献,并进行资料提取、包括作者、发表年份、金标准、研究类型以及真阳性、假阳性、假阴性、真阴性。

1.2.2 文献质量评价:应用 Revman 5.3 软件进行诊断性试验的文献质量评价,依据 QUADAS-2 量

表^[6]从病例筛选、待评价试验、金标准、病例实施进程及步骤四方面进行“yes”, “no”, “unclear”的评价。该过程由两位评价者独立评价纳入文献的方法学质量,意见不一致时由专家协商达成一致。

1.3 统计学分析 应用 Meta-Disc 1.4 统计软件,计算敏感度对数与(1-特异性对数)的 Spearman 相关系数,评价由阈值效应引起的异质性。应用 Stata 15.0 评价由非阈值效应产生的异质性,计算统计量 I^2 ,若异质性过大,则需进行 Meta 回归分析寻找异质性来源,同时进行亚组分析^[7]。根据双变量混合效应模型分别对 ANuA 和抗 Sm 抗体的敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比进行合并分析。绘制汇总受试者工作曲线(SROC 曲线),获取曲线下面积 AUC。绘制 Deeks 漏斗图评价文献发表偏倚性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价结果 最终纳入 13 篇文献,共计 3 327 例患者,其中实验组 2 068 例,对照组 1 259 例,纳入研究基本情况见表 1。此外,应用 Revman 5.3 统计软件对纳入文献进行质量评价,病例筛选方面评价为“yes”的文献有 6 篇,“no”的文章有 4 篇;待评价试验方面为“yes”的文献有 8 篇,“no”的文章有 1 篇;所有文献金标准方面评价均为“yes”;病例实施进程及步骤评价为“yes”的文献有 11 篇,无评价为“no”的文献。

2.2 异质性评价

2.2.1 Meta 分析结果:ANuA 和抗 Sm 抗体诊断 SLE 的合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比见表 2。以诊断比值比为效应量对文献进行异质性检验,ANuA 和抗 Sm 抗体的 I^2 分别为 76% 和 42%,提示研究存在较大异质性,需要寻找异质性来源,见图 1,图 2。将纳入的病例数(≤ 200 vs >200),金标准(1997 年美国风湿病协会诊断标准 vs 其他),时间(>2015 年 vs ≤ 2015 年)作为自变量,应用 meta 回归分析其是否是异质性来源。结果显示,金标准($P=0.15$ 和 $P=0.08$),时间($P=0.91$ 和 $P=0.29$)均非异质性来源,而纳入病例数为异质性主要来源,且差异有统计学意义($P=0.02$)。结果见表 3。分别从时间、纳入病例数、检测方法进行亚组分析,发现 ANuA 的异质性主要来源于检测方法和纳入病例数,但并未发现抗 Sm 抗体的异质性来源。结果见图 3,图 4。

2.2.2 敏感度分析:将纳入文献逐一排除,进行 SROC 曲线的 meta 分析,结果显示未见明显变化,提示结果较为可靠。

2.3 阈值效应 ANuA 和抗 Sm 抗体诊断 SLE 的 Spearman 相关系数分别为 -0.022 ($P=0.943$)和 -0.082 ($P=0.789$),

表明不存在阈值效应。绘制二者的SROC曲线, 曲线下面积AUC分别为0.96(95CI%:0.94~0.97)和0.87(95CI%:0.83~0.89)。见图5。

2.4 发表偏倚检验 Deek's 漏斗图大致对称, 提示 ANuA ($P=0.29$) 和抗 Sm 抗体 ($P=0.34$) 鉴别诊断 SLE 无发表偏倚。见图 6。

表 1 纳入文献的基本特征

作者	发表年份	研究类型	SLE 例数	非 SLE 例数	ANuA				抗 -Sm 抗体				金标准
					真阳性	假阳性	真阴性	假阴性	真阳性	假阳性	真阴性	假阴性	
梁灼源 ^[8]	2020	病例对照	62	72	54	3	69	8	52	0	72	20	中华医学会风湿病学分会《SLE 诊断及治疗指南》
张会芬 ^[9]	2019	病例对照	58	154	53	59	95	5	28	84	98	2	中华医学会风湿病学分会《SLE 诊断及治疗指南》+ 病理活检
邢红宇 ^[2]	2019	病例对照	182	85	135	1	84	47	41	2	83	141	SLE 国际合作临床分类标准对 SLE 的推导和验证
冯明扬 ^[10]	2019	病例对照	85	85	75	4	81	10	29	3	82	56	1997 年美国风湿病协会诊断标准
胡同平 ^[11]	2017	病例对照	402	126	291	2	124	111	223	13	113	179	1997 年 +1982 年美国风湿病协会 SLE 诊断标准
曹梦杰 ^[12]	2017	病例对照	83	67	50	0	67	33	42	1	66	41	1997 年美国风湿学会 SLE 诊断标准
王永芹 ^[13]	2015	病例对照	103	60	71	0	60	32	41	1	59	62	1997 年美国风湿学会 SLE 诊断标准
黄银群 ^[14]	2015	病例对照	96	77	39	2	75	57	22	0	77	74	1997 年美国风湿学会 SLE 诊断标准
张素华 ^[15]	2012	病例对照	184	162	136	14	148	48	44	2	160	140	1997 年美国风湿学会 SLE 诊断标准
张辉 ^[16]	2010	病例对照	58	65	36	1	64	22	23	0	65	35	1997 年美国风湿学会 SLE 诊断标准 + 病理活检
刘润荣 ^[17]	2007	病例对照	67	53	42	2	51	25	17	0	53	50	1997 年美国风湿学会 SLE 诊断标准
WANG ^[18]	2020	病例对照	487	235	136	6	229	351	101	2	233	386	1998 年美国风湿学会 SLE 诊断标准
戚建锋 ^[19]	2017	病例对照	137	72	24	5	67	113	25	4	68	112	2009 年美国风湿学会 SLE 诊断标准

表 2 两种检测指标诊断汇总结果 (随机效应) [mean(95%CI)]

项目	合并敏感度	合并特异度	合并阳性似然比	合并阴性似然比	合并诊断比值比	AUC
ANuA	0.60(0.48~0.71)	0.97(0.95~0.98)	19.1(11.8~33.4)	0.41(0.30~0.56)	44.40 (21.455~91.90)	0.96
Anti-Sm	0.33(0.25~0.42)	0.98(0.97~0.99)	20.8(9.8~44.3)	0.68(0.60~0.77)	19.30 (10.91~33.97)	0.87

表 3 Meta 回归分析结果

自变量	系数		标准度		P 值		相对比值比	
	ANuA	anti-Sm	ANuA	anti-Sm	ANuA	anti-Sm	ANuA	anti-Sm
病例数	-1.522	-1.551	0.560 3	0.545 8	0.021 7	0.017 5	0.22	0.21
金标准	1.154	0.937	0.746 8	0.486 0	0.153 3	0.082 8	3.17	2.55
时间	0.093	0.740	0.817 6	0.665 9	0.911 6	0.292 4	1.10	2.10

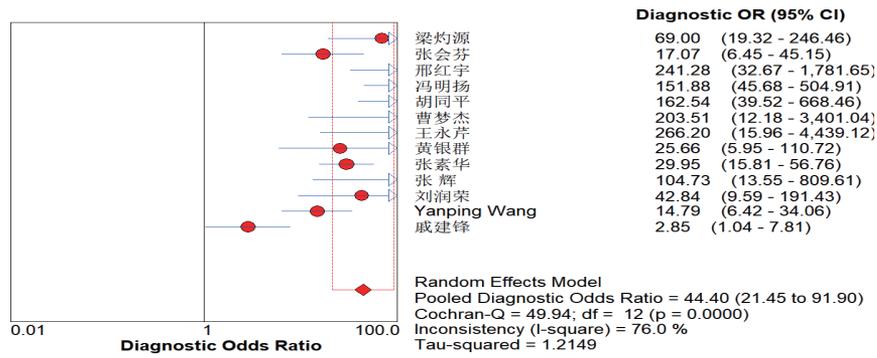


图1 ANuA 诊断比值比 Meta 分析

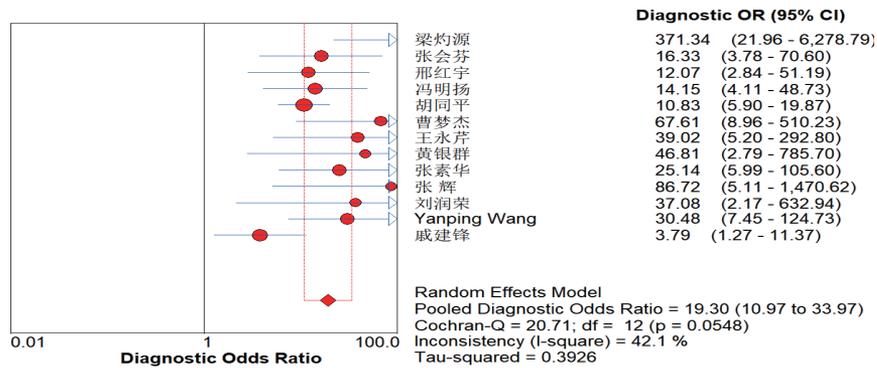


图2 anti-Sm 诊断比值比 Meta 分析

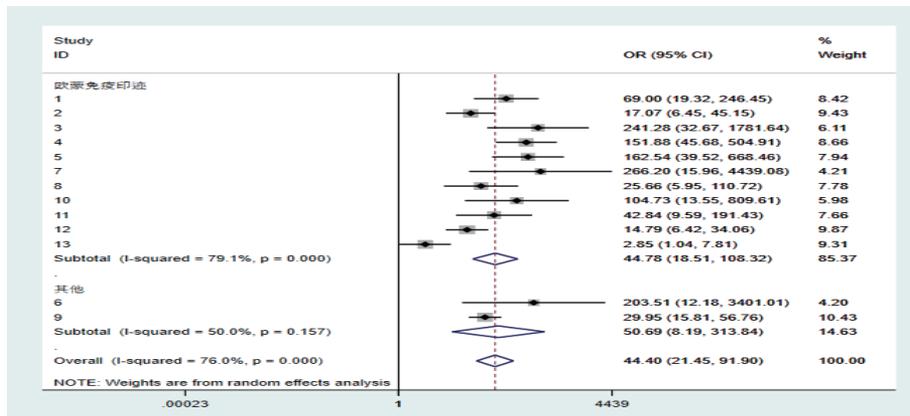


图3 ANuA 异质性亚组分析 - 检测方法

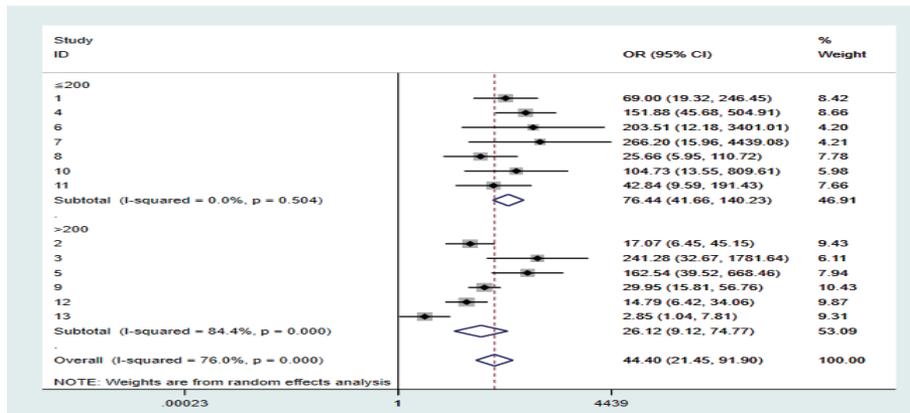


图4 ANuA 异质性亚组分析 - 病例数

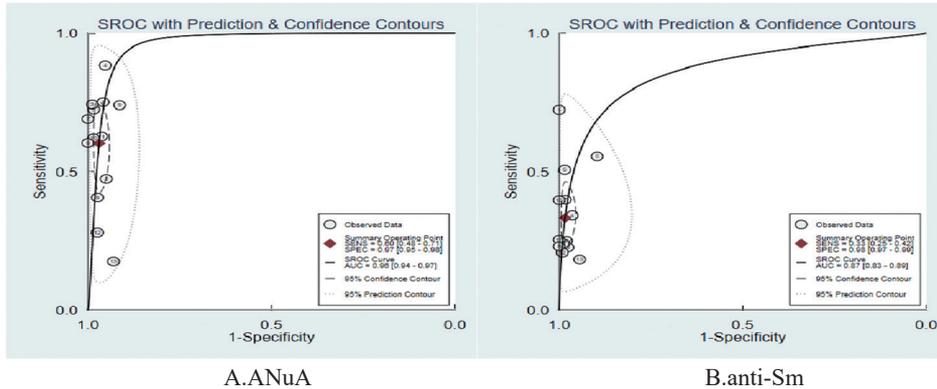


图5 ANuA 和 anti-Sm 诊断 SLE 的 SROC 曲线

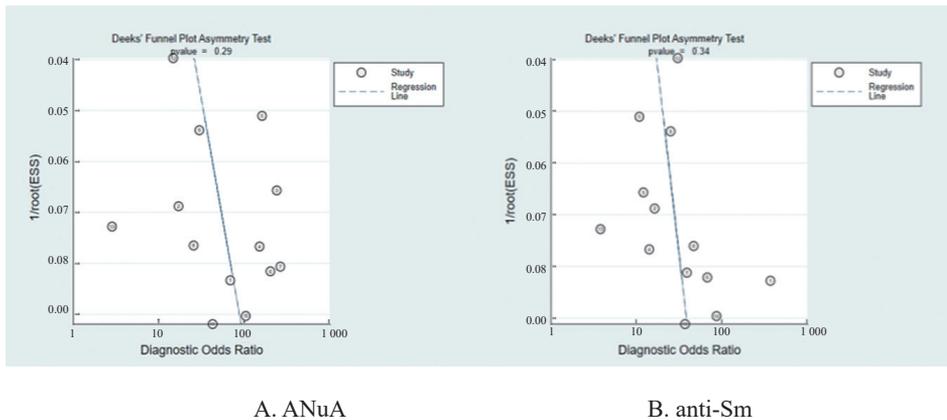


图6 ANuA 和 anti-Sm 诊断 SLE 的 Deek's 漏斗图

3 讨论

SLE 是一种严重危害人类健康的自身免疫病，其多发于青年女性，临床症状复杂多变，多数患者隐匿起病^[1]，表现为轻度关节炎、皮炎或肾脏病变，随着病情迁延，部分患者可稳定在亚临床状态，更多则病情加重，累及肾脏、血液等多个系统^[20]。由于早期病例多不典型，临床症状不明显，很容易漏诊导致错过最佳治疗时间。随着自身抗体的出现，临床上已尽可能实现早诊断、早治疗，使患者生存率有了很大提高。抗 Sm 抗体是目前公认的 SLE 高度特异度抗体，在疾病的确诊及经治疗后的回顾性研究中有重要意义，它一般只在 SLE 患者血清中出现，因此，抗 Sm 抗体已成为 ACR2009 年修订的诊断标准之一^[21]。但抗 Sm 抗体的敏感度较低，在 SLE 早期阶段不容易被发现，且血清抗 Sm 抗体水平与 SLE 的活动性及临床表现常无明显相关性。临床研究表明，核小体在 SLE 发病中发挥了重要的作用，可以刺激 T 细胞的活化，从而激活 B 细胞产生 ANuA 形成抗原抗体复合物参与 SLE 发病^[22]。抗 Sm 抗体虽然参与激活过程，但核小体才是激活细胞自身免疫反应的关键，因此 ANuA 是诊断 SLE 的高敏感度自身抗体，并且其血清滴度高低也与 SLE 活动性呈明显正相关^[23-24]，但核小体抗体在部分硬皮病患者血清中也可检测出阳性结果。上述研

究表明 ANuA 在抗 Sm 抗体检测阴性的 SLE 患者病变中有明显优势。

本研究共纳入 13 篇 ANuA 与抗 Sm 抗体诊断同一病例的文献，通过 Meta 分析对两种检测项目的诊断指标进行计算并定量汇总分析，比较两种检测项目在 SLE 鉴别诊断中的价值。研究中应用 QUADAS-2 质量评价工具对纳入文献从病例筛选、待评价试验、金标准、病例实施进程及步骤四方面进行“yes”，“no”，“unclear”的评价，其中金标准方面评价为“yes”的文献占比 100%，证明所有纳入文献的金标准的选择及实施策略均尽量避免相关偏倚的产生；病例筛选方面评价为“yes”的文献只占比 54%，主要由于纳入文献均为病例对照，所以在病例筛选随机性和连续性方面有所限制；但多数文献的病例筛选均包括了各种易混淆的自身免疫病和健康人群；病例实施进程及步骤评价为“yes”的文献占比 85%，主要因为文献中没有提及是否使用盲法，故无法证明临床诊断医师和检验诊断医师是否清楚对方的诊断结果，同时因临床上对两个待评价项目均同时做出检测，故间隔时间短，降低了两个项目进行检测期间因病情的自然变化或药物治疗而导致的偏倚。

同时本研究采用双变量混合模型进行诊断指标的合并，避免了传统 SROC Meta 分析中忽略阈值效

应和数据非正态性的缺点,结果显示 ANuA 对 SLE 的诊断合并敏感度显著高于抗 Sm 抗体,且 95%CI 无交叉,说明二者比较差异有统计学意义;二者的阴性似然比均 >0.1 ,阳性似然比均 >10 ,说明单独使用两种抗体对诊断 SLE 价值很大,但排除 SLE 方面仍有待提高,需要结合临床其他资料做出诊断;ANuA 和抗 Sm 抗体的曲线下面积 AUC 分别为 0.96(95%CI%:0.94~0.97) 和 0.87(95%CI%:0.83~0.89),差异有统计学意义 ($P<0.05$),说明二者的诊断效能均较高,但 ANuA 比抗 Sm 的诊断性能更加优越。

诊断性试验中,由于每位实验者在实验过程中采用的界值不同,会导致阈值效应,产生部分偏倚,本研究中通过计算敏感度对数与(1-特异度对数)的 Spearman 系数,提示无阈值效应引起的异质性;Meta 分析显示 ANuA 和抗 Sm 抗体均存在较大异质性,经过 Meta 回归分析,亚组分析和文献逐一排除,发现异质性主要来源于纳入病例数以及检测方法的不同,此外推断可能受其他因素的影响,如使用仪器的不同、操作者不同、所用试剂盒不同、纳入病例中各种疾病的构成比不同等。因此今后的试验中应根据实验室相关检测指南规范检测条件,使 ANuA 和抗 Sm 抗体成为 SLE 的标准化检测项目。

本研究扩大了样本量,得到的诊断比值比和 SROC 曲线更加客观,提高了检验效能,并由此得出 ANuA 和抗 Sm 抗体在特异度方面差异无统计学意义 ($P<0.05$),但在敏感度方面 ANuA 具有明显优势,因此 ANuA 检测可在 SLE 筛查诊断和评价疾病活动方面适当取代抗 Sm 抗体,减少临床检测项目,降低检测费用,方便临床医生更加快速地作出诊断。

本研究也存在一定的局限性:①虽然对纳入研究进行了 Meta 回归分析和亚组分析,但纳入研究间的异质性较高,并且没有找到抗 Sm 诊断 SLE 的异质性来源,可能影响结果准确性,有待进一步研究;②目前发表的相关文献并不算多,因此最后纳入的文章数量有限,且 13 篇文献中研究人群均为中国人,其检测结果与目前临床诊断依据 1997 年美国风湿学会制定的国际标准也存在一定差异;③受已发表文献的限制,本研究纳入文献研究类型均为病例对照,没有随机对照和前瞻性队列研究,而病例对照存在可能高估或低估诊断效能,从而降低本次 meta 分析可靠性。

综上,ANuA 诊断 SLE 的敏感度高于抗 Sm 抗体,特异度无明显差异,可广泛应用于 SLE 的早期筛查和鉴别诊断,具有较好的临床应用价值。但受纳入研究的数量和质量限制,上述结论尚需开展更多高质量研究予以验证。

参考文献:

- [1] ARINGER M, SCHNEIDER M. Systemic lupus erythematosus[J]. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2016, 141(8): 537-543.
- [2] 邢红宇,高荣海,邵运禄,等.抗细胞膜 DNA 抗体联合抗核抗体检测在系统性红斑狼疮诊断中的价值[J].中国现代医学杂志,2019,29(17):48-53.
XING Hongyu,GAO Ronghai,SHAO Yunlu, et al. Diagnostic value of anti-cell membrane DNA antibody combined with antinuclear antibody for systemic lupus erythematosus [J]. China Journal of Modern Medicine,2019. 29(17):48-53.
- [3] HOCHBERG M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum,1997, 40(9):1725.
- [4] 晁亚妮,盖玉萍,赵咏梅,等.系统性红斑狼疮患者血清抗核抗体免疫荧光核型与特异性抗体谱的相关分析[J].现代检验医学杂志,2020,35(5):41-44,61.
CHAO Yani, GAI Yuping, ZHAO Yongmei, et al. Analysis of serum antinuclear antibody fluorescence patterns and specific antibodies profile in patients with systemic lupus erythematosus[J].Journal of Modern Laboratory Medicine,2020,35(5):41-44,61.
- [5] HISSARIA P, BROADFOOT A, BAUMGART K W. Revisiting the antinuclear antibody test with emphasis on a new pattern: anti-DFS70 antibody[J]. The Medical Journal of Australia, 2019, 210(2):69-71.
- [6] WHITING P,RUTJES A W, REITSMA J B, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews[J]. BMC Medical Research Methodology, 2003, 3(1):25.
- [7] DEVILLÉ W L, BUNTINX F, BOUTER L M, et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines[J]. BMC Medical Research Methodology,2002, 2(1):667-676.
- [8] 梁灼源,韦锋,欧阳楚君,等. AnuA、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体和抗 rRNP 抗体对系统性红斑狼疮诊断及评价活动性的意义[J].中国医学创新,2020, 17(3): 155-158.
LIANG Zhuoyuan,WEI Feng,OUYANG Chujun, et al. Significance of AnuA, anti ds-DNA, anti Sm and anti rRNP antibodies in the diagnosis and evaluation activity of systemic lupus erythematosus [J]. Medical Innovation of China, 2020, 17(3): 155-158.
- [9] 张会芬,朱君娜,段素霞.抗 ds DNA 抗体、Anu A 及抗 Sm 抗体检测在系统性红斑狼疮诊断中应用分析[J].淮海医药,2019,37(1): 11-13.
ZHANG Huifen,ZHU Junna,DUAN Suxia. Application of joint detection of anti-dsDNA antibody, AnuA and anti-Sm antibody in diagnosis of systemic lupus erythematosus [J]. Journal of Huaihai Medicine,2019, 37(1): 11-13.
- [10] 冯明扬. AnuA、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体联合检测诊断系统性红斑狼疮的价值[J].牡丹江医学院学报,2019,40(5): 61-62,79.