

# 系统性红斑狼疮患者 ANA 免疫荧光核型分布及其与病情发展的相关性研究

王 娇, 杜利君, 赵 佳, 张 兵 (四川省南充市中心医院检验科, 四川南充 637000)

**摘要:** **目的** 研究系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 免疫荧光核型分布特征及其与病情发展的相关性。**方法** 选取 2018 年 8 月 ~ 2022 年 8 月期间于四川省南充市中心医院收治的 300 例 SLE 患者作为 SLE 组, 以同期收治的 50 例非 SLE 的其他自身免疫性疾病患者作为非 SLE 组、健康体检的 50 例健康人群作为健康对照组。应用多重微珠流式免疫荧光发光法检测血清 ANA 阳性表达情况, 应用间接免疫荧光 (indirect immunofluorescence, IIF) 法检测 ANA 免疫荧光核型, 比较三组 ANA 阳性率, 分析不同临床特征 SLE 患者 ANA 阳性率、ANA 免疫荧光核型分布情况。根据 SLE 患者病情发展情况分为 SLE 活动组 111 例、SLE 非活动组 189 例, 比较两组 ANA 阳性率和免疫荧光核型分布情况, 采用受试者工作 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 ANA 预测 SLE 患者病情发展的价值, 经二元 Logistic 回归分析影响 SLE 患者病情发展的危险因素, 采用 Spearman 法分析 ANA 与 SLE 患者病情发展的相关性。**结果** 健康对照组、非 SLE 组和 SLE 组 ANA 阳性率 (4.00%, 56.00%, 96.00%) 依次升高, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=171.500$ ,  $P < 0.05$ )。ANA 阳性率与 SLE 患者有关节炎、病情发展有关 ( $P < 0.05$ )。288 例 ANA 阳性 SLE 患者免疫荧光核型包括核颗粒型 [60.07% (173/288)]、核均质型 [31.94% (92/288)]、胞浆颗粒型 [3.47% (10/288)]、核仁型 [2.78% (8/288)] 和着丝点型 [1.74% (5/288)], 以核颗粒型最为多见, 其次为核均质型。与 SLE 非活动组比较, SLE 活动组 ANA 阳性率 (99.10% vs 94.18%)、ANA 免疫荧光核型中核颗粒型比例 (69.37% vs 50.79%) 升高, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=4.407$ , 9.884, 均  $P < 0.05$ )。与 SLE 非活动组比较, SLE 活动组肾脏病变比例、SLEDAI 评分、IgA 水平、IgM 水平和 IgG 水平升高, 而 C3 水平和 C4 水平降低, 差异具有统计学意义 ( $t/\chi^2=10.793 \sim 96.751$ , 均  $P < 0.05$ )。由 Logistic 回归分析结果构建预测模型:  $\text{Logit}(P) = 1.854 \times (\text{ANA 阳性}) + 1.872 \times (\text{ANA 核颗粒型}) + 1.278 \times (\text{SLEDAI 评分}) + 1.651 \times (\text{IgA}) + 1.795 \times (\text{IgM}) + 1.885 \times (\text{IgG}) + 1.684 \times (\text{C3}) + 1.463 \times (\text{C4}) + 1.221 \times (\text{肾脏病变}) - 10.797$ 。经 ROC 曲线分析显示, 预测模型预测活动期 SLE 的曲线下面积为 0.895 (95%CI: 0.800 ~ 0.943), 高于 ANA 预测 [0.785 (95%CI: 0.714 ~ 0.844)]。相关性分析显示, ANA 表达与 SLE 患者病情发展呈正相关关系 ( $r=0.309$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** SLE 患者 ANA 阳性率升高, 免疫荧光核型分布以核颗粒型常见, 与患者病情发展有关, 可用于 SLE 病情发展的评估。

**关键词:** 系统性红斑狼疮; 抗核抗体; 免疫荧光核型

中图分类号: R593.241; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 06-042-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.008

## Correlation between ANA Immunofluorescence Karyotype Distribution and Disease Development in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

WANG Jiao, DU Lijun, ZHAO Jia, ZHANG Bing (Department of Clinical Laboratory, Nanchong Central Hospital, Sichuan Nanchong 637000, China)

**Abstract: Objective** To study the distribution characteristics of antinuclear antibodies (ANA) immunofluorescence karyotypes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and their correlation with the development of the patient's condition. **Methods** 300 SLE patients admitted to Nanchong Central Hospital in Sichuan Province from August 2018 to August 2022 were selected as the SLE group, 50 patients with other autoimmune diseases other than SLE admitted in the same period were selected as the non SLE group, and 50 healthy people in health examination were selected as the healthy control group. Multiple bead flow immunofluorescence luminescence method was used to detect the positive expression of serum ANA, and indirect immunofluorescence (IIF) method was used to detect ANA immunofluorescence karyotypes. Three groups of ANA positive rates were compared, and the ANA positive rates and distribution of ANA immunofluorescence karyotypes in SLE patients with different clinical characteristics were analyzed. According to the disease activity of SLE patients, 111 cases were

**基金项目:** 四川省卫生健康委员会科研课题 (普及应用项目) (编号: 18PJ123): 南充地区检验危急值管理调查分析及其规范作用。

**作者简介:** 王娇 (1991-), 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 临床免疫学检验, E-mail: wj15182929761@163.com。

**通讯作者:** 张兵 (1970-), 男, 博士, 副主任技师, 研究方向: 临床免疫学检验, E-mail: 3221454931@qq.com。

divided into SLE active group and 189 cases were SLE inactive group. The positive rate of ANA and the distribution of immunofluorescence karyotypes were compared between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) was used to analyze the value of ANA in predicting the progression of SLE patients, and binary logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the progression of SLE patients. The Spearman method was used to analyze the correlation between ANA and the progression of SLE patients. **Results** The ANA positive rates (4.00%, 56.00%, 96.00%) in the healthy control group, non SLE group, and SLE group increased sequentially, with statistically significant differences ( $\chi^2=171.500, P<0.05$ ). The positive rate of ANA was associated with arthritis and disease progression in SLE patients ( $P<0.05$ ). The immunofluorescence karyotypes of 288 ANA positive SLE patients included nuclear granular type [60.07% (173/288)], nuclear homogeneous type [31.94% (92/288)], cytoplasmic granular type [3.47% (10/288)], nucleolar type [2.78% (8/288)] and centrocetric type [1.74% (5/288)], the nuclear granular type was the most common, followed by the nuclear homogeneous type. Compared with inactive SLE group, the positive rate of ANA (99.10% vs 94.18%) and the proportion of nuclear particle type in ANA immunofluorescence karyotype (69.37% vs 50.79%) were significantly higher in active SLE group ( $\chi^2=4.407, 9.884$ , all  $P<0.05$ ). Compared with the inactive SLE group, the proportion of kidney lesions, SLEDAI score, IgA, IgM, IgG levels, C3, C4 levels were increased in the active SLE group, and the differences were statistically significant ( $t/\chi^2=10.793 \sim 96.751$ , all  $P<0.05$ ). The prediction model was constructed by Logistic regression analysis results:  $\text{Logit}(P) = 1.854 \times (\text{ANA positive}) + 1.872 \times (\text{ANA granulotype}) + 1.278 \times (\text{SLEDAI score}) + 1.651 \times (\text{IgA}) + 1.795 \times (\text{IgM}) + 1.885 \times (\text{IgG}) + 1.684 \times (\text{C3}) + 1.463 \times (\text{C4}) + 1.221 \times (\text{Kidney disease}) - 10.797$ . ROC curve analysis showed that the area under the curve of SLE predicted by the prediction model was 0.895 (95%CI: 0.800 ~ 0.943), which was higher than ANA prediction [0.785 (95%CI: 0.714 ~ 0.844)]. Correlation analysis showed that ANA expression was positively correlated with the development of SLE patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** ANA positive rate increases in SLE patients, and the distribution of immunofluorescent karyotypes was common with nuclear granules, which was related to the disease development of patients and can be used for the assessment of the disease development of SLE.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; antinuclear antibody; immunofluorescence karyotype

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 属于一种由多种因素所致的自身免疫性疾病, 常累及全身多系统、多器官。据统计, 全世界的患病率大概是 4/10 万 ~ 25/10 万, 发病率逐年升高, 目前虽然有关 SLE 的具体发病机制尚不完全明确, 但有部分研究证实<sup>[1-3]</sup>, 此病的发生与免疫异常、自身抗体产生有关。临床研究认为<sup>[4]</sup>, SLE 发生后机体免疫失衡, 吞噬细胞无法吞噬源自染色体的核酸, 从而导致自身抗体异常生成, 促进疾病发展, 其中以抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 最为常见。ANA 是一组针对细胞核内的 DNA, RNA, 蛋白质或这些物质的分子复合物而产生的抗体, 在 SLE 脏器、组织损伤中具有重要的促进作用<sup>[5]</sup>。根据临床现有文献已经证实 ANA 与 SLE 有关, 但鲜少有报道将 ANA 及免疫荧光核型分布用于病情发展的评估, 鉴于此, 为弥补 ANA 在 SLE 病情发展中的研究空缺及提高临床对 SLE 病情发展的早期诊断, 以我院收治的 SLE 患者为研究对象, 在 ANA 与 SLE 有关的结论基础上进一步探讨 ANA 阳性率及免疫荧光核型是否与患者病情发展有关, 以期望为临床上 SLE 病情发展的研究提供支持。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2018 年 8 月 ~ 2022 年 8 月四川省南充市中心医院收治的 SLE 患者 300 例作为 SLE 组, 其中男性 63 例, 女性 237 例, 年龄

23 ~ 61 (43.25 ± 5.50) 岁, 病程 1.0 ~ 10 (5.76 ± 0.98) 年, 疾病活动评分 (SLEDAI) 2 ~ 22 (15.11 ± 2.88) 分; 临床表现: 红斑 69 例, 光过敏 32 例, 口腔溃疡 70 例, 关节炎 78 例, 浆膜炎 45 例, 肾脏病变 38 例, 血液学疾病 59 例, 免疫学异常 64 例。选取同期我院收治的非 SLE 的其他自身免疫性疾病患者 50 例作为非 SLE 组, 其中男性 13 例, 女性 37 例, 年龄 22 ~ 61 (43.11 ± 4.89) 岁; 混合型结缔组织病 10 例, 舍格伦综合征 13 例, 类风湿关节炎 27 例; 另外选我院体检的健康人 50 例作为健康对照组, 其中男性 14 例, 女性 37 例, 年龄 23 ~ 62 (43.41 ± 4.94) 岁。三组性别、年龄比较, 差异均无统计学意义 ( $\chi^2=1.606, P=0.448; F=0.039, P=0.962$ ), 具有可比性, 三组均知情并同意参与此研究。纳入标准: ① SLE 组符合 SLE 诊疗指南<sup>[6]</sup>中关于 SLE 的诊断标准, 符合以下 4 项或 4 项以上即可诊断, (1) 颧部红斑; (2) 盘状红斑; (3) 光过敏, 对日光有明显反应, 引起皮疹; (4) 口腔溃疡; (5) 非侵蚀性关节炎, 累及两个或更多的外周关节; (6) 浆膜炎 (胸膜炎或心包炎); (7) 肾脏病变 (尿蛋白 > 0.5g/24h 或管型); (8) 神经病变 (癫痫发作或精神病); (9) 血液学疾病 (白细胞减少、淋巴细胞减少或血小板减少、溶血性贫血); (10) 免疫学异常。② 非 SLE 组患者均经临床确诊。③ 健康对照组各项检查均正常, 身体健康。④ 年龄 ≥ 18 岁。⑤ 自愿参与。

排除标准:①肝功能、肾功能严重衰竭者;②并发局部感染或全身无法控制的感染疾病者;③妊娠或哺乳妇女;④良恶性肿瘤者;⑤代谢严重紊乱者。

1.2 仪器与试剂 Lminex® 仪器 (Bio-Techne Corporation 公司), ANA 谱检测试剂盒 (宙斯科技公司), ANA 试剂盒 [欧蒙 (德国) 医学诊断实验公司]。

### 1.3 方法

1.3.1 ANA 阳性率及 ANA 免疫荧光核型检测:采集所有研究对象 3ml 空腹静脉血,在 3 500r/min 下离心分离出血清,放置于  $-20^{\circ}\text{C}$  下保存备用。①采用多重微珠流式免疫荧光发光法检测血清 ANA 阳性表达情况,严格按照宙斯科技公司 AtheNA Multi-Lyte™ 抗核抗体谱检测试剂盒操作说明于 Lminex® 仪器上测定,ANA  $\geq 100\text{AU/ml}$  定义为阳性。②采用间接免疫荧光 (indirect immunofluorescence, IIF) 法检测 ANA 免疫荧光核型,反应板内加  $25\mu\text{l}$  血清,与人喉表皮样癌细胞 (human laryngeal epidermoid cancer cells, Hep-2)、猴肝片反应 30min,加入  $20\mu\text{l}$  异硫氰酸荧光素结合的抗人免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG),在显微镜下观察 Hep-2 核荧光染色情况,报告 ANA 免疫荧光核型。

1.3.2 疾病活动指数评价:使用系统性红斑狼疮活动指数 (systematic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 评分评价疾病活动情况,共 24 项,得分范围为 0 ~ 105 分, SLEDAI  $\geq 5$  分定义为疾病处于活动期,  $< 5$  分定义为疾病未处于活动期,根据患者疾病进展情况分为 SLE 活动组 ( $n=111$ )、SLE 非活动组 ( $n=189$ )。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 统计软件作为数据分析工具。计量资料服从正态分布并以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料用  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响 SLE 患者病情发展的危险因素;采用 Spearman 检验分析 ANA 与 SLE 患者病情发展的相关性;绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 ANA 及 Logistic 回归模型预测活动性 SLE 的价值。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 三组 ANA 阳性表达率及 SLE 患者 ANA 免疫荧光核型分析 SLE 组 ANA 阳性率为 96.00% (288/300),高于非 SLE 组 [56.00% (28/50)] 和健康对照组 [4.00% (2/50)],差异具有统计学意义 ( $\chi^2=78.184$ ,  $P < 0.05$ )。288 例 ANA 阳性 SLE 患者免疫荧光核型包括核颗粒型 [60.07% (173/288)]、核均质型

[31.94% (92/288)]、胞浆颗粒型 [3.47% (10/288)]、核仁型 [2.78% (8/288)] 和着丝点型 [1.74% (5/288)],以核颗粒型最为多见,其次为核均质型。

2.2 ANA 与 SLE 患者临床特征、病情发展的关系 关节炎阳性、SLE 活动期患者 ANA 阳性率高于关节炎阴性、SLE 非活动期患者,差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ),与其余特征资料无关 (均  $P > 0.05$ )。见表 1。根据 SLE 患者病情发展情况分为 SLE 非活动组和 SLE 活动组,分析两组 ANA 免疫荧光核型发现,与 SLE 非活动组比较, SLE 活动组核颗粒型比例升高,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );两组 ANA 免疫荧光核型核均质型、胞浆颗粒型、核仁型、着丝点型对比,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 ANA 与 SLE 患者临床特征、病情发展的关系 [ $n(\%)$ ]

类别	$n$	ANA 阳性率	$\chi^2$	$P$
性别	男	63 (92.06)	3.218	0.073
	女	237 (97.05)		
年龄 (岁)	$\geq 40$	121 (93.39)	3.602	0.058
	$< 40$	179 (97.77)		
红斑	+	69 (98.55)	1.518	0.218
	-	231 (95.24)		
光过敏	+	32 (90.63)	2.695	0.101
	-	268 (96.64)		
口腔溃疡	+	70 (97.14)	0.310	0.577
	-	230 (95.65)		
关节炎	+	78 (100.00)	4.391	0.036
	-	222 (94.59)		
浆膜炎	+	45 (95.56)	0.061	0.804
	-	255 (96.08)		
肾脏病变	+	83 (100.00)	3.449	0.063
	-	217 (94.47)		
神经病变	+	42 (95.24)	0.023	0.879
	-	258 (96.12)		
血液学疾病	+	59 (93.22)	0.714	0.398
	-	241 (96.68)		
免疫学异常	+	64 (93.75)	0.457	0.499
	-	236 (96.61)		
病情发展	SLE 非活动期	189 (94.18)	4.407	0.036
	SLE 活动期	111 (99.10)		

表2 SLE非活动组、SLE活动组ANA免疫荧光核型比较[n(%)]

ANA免疫荧光核型	n	SLE非活动组(n=189)	SLE活动组(n=111)	$\chi^2$	P
核颗粒型	173	96(50.79)	77(69.37)	9.884	0.002
核均质型	92	61(32.28)	31(27.93)	0.621	0.430
胞浆颗粒型	10	9(4.76)	1(0.90)	3.235	0.072
核仁型	8	7(3.70)	1(0.90)	2.117	0.146
着丝点型	5	5(2.64)	0	2.960	0.085

2.3 SLE非活动组、SLE活动组SLE患者临床资料对比 见表3。SLE活动组肾脏病变占比、SLE-DAI评分、IgA, IgM和IgG水平均高于SLE非活

动组, C3, C4水平均低于SLE非活动组, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

表3 SLE非活动组、SLE活动组SLE患者临床资料对比[( $\bar{x} \pm s$ ), n(%)]

类别	SLE非活动组(n=189)	SLE活动组(n=111)	$t/\chi^2$	P
性别(男/女)	39/150	24/87	0.041	0.839
年龄(岁)	43.29 $\pm$ 5.58	43.20 $\pm$ 5.37	0.133	0.894
病程(年)	5.79 $\pm$ 0.97	5.72 $\pm$ 1.00	0.575	0.565
SLEDAI评分(分)	2.10 $\pm$ 0.43	15.64 $\pm$ 3.42	53.819	0.001
IgA(mg/L)	1.98 $\pm$ 0.23	4.98 $\pm$ 0.76	50.109	0.001
IgM(mg/L)	1.03 $\pm$ 0.12	3.00 $\pm$ 0.23	96.751	0.001
IgG(mg/L)	13.42 $\pm$ 2.51	20.08 $\pm$ 4.53	16.398	0.001
C3(mg/L)	1.15 $\pm$ 0.21	0.60 $\pm$ 0.09	25.991	0.001
C4(mg/L)	0.49 $\pm$ 0.10	0.20 $\pm$ 0.05	27.725	0.001
临床表现 红斑	46(24.34)	23(20.72)	0.517	0.472
光过敏	20(10.58)	12(10.81)	0.004	0.951
口腔溃疡	45(23.81)	25(22.52)	0.065	0.799
关节炎	50(26.46)	28(25.23)	0.055	0.815
浆膜炎	25(13.23)	20(18.02)	1.259	0.262
肾脏病变	40(21.16)	43(38.74)	10.793	0.001
神经病变	23(12.17)	19(17.12)	1.422	0.233
血液学疾病	39(20.63)	20(18.02)	0.303	0.582
免疫学异常	37(19.58)	27(23.32)	0.939	0.332

2.4 影响SLE患者病情发展的因素及ANA与SLE患者病情发展的相关性分析 以SLE患者病情发展状况作为因变量, 病情活动=1, 非活动=0, 将表2, 表3筛选有意义的变量作为自变量, 行二元Logistic回归分析, 结果显示, ANA阳性、ANA核颗粒型、

SLEDAI评分、IgA, IgM, IgG, C3, C4和肾脏病变等均是影响SLE患者病情发展的独立危险因素。见表4。进一步分析ANA与SLE患者病情发展的相关性发现, ANA与SLE患者病情发展呈正相关( $r=0.309$ ,  $P < 0.05$ )。见图1。

表4 SLE患者病情发展的因素分析

因素	$\beta$	S.E	Wald	P	OR	95%CI
ANA阳性	1.079	0.415	6.731	0.009	2.942	1.302 ~ 6.647
ANA核颗粒型	1.189	0.440	5.054	0.012	2.445	1.209 ~ 6.089
SLEDAI评分	1.093	0.462	5.588	0.011	2.987	1.309 ~ 7.771
IgA	1.082	0.553	4.672	0.018	2.334	1.208 ~ 6.851
IgM	1.346	0.452	4.538	0.023	2.112	1.221 ~ 7.895
IgG	1.298	0.536	6.781	0.003	2.208	1.237 ~ 6.536
C3	1.023	0.473	5.664	0.008	2.003	1.142 ~ 6.557
C4	1.002	0.552	5.389	0.014	2.043	1.113 ~ 6.784
肾脏病变	1.259	0.563	5.447	0.019	2.244	1.092 ~ 8.907



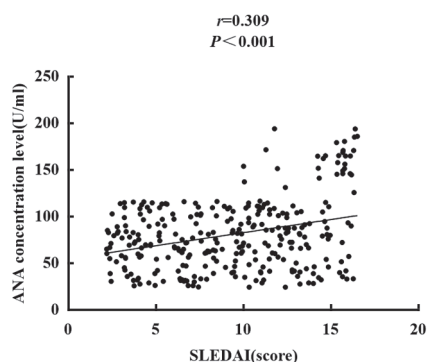


图1 ANA与SLE患者病情发展的相关性

2.5 ANA及Logistic回归模型预测活动性SLE的价值分析 针对Logistic回归分析所获得的因素,建立预测模型,即  $\text{Logit}(P) = 1.854 \times (\text{ANA阳性}) + 1.872 \times (\text{ANA核颗粒型}) + 1.278 \times (\text{SLEDAI评分}) + 1.651 \times (\text{IgA}) + 1.795 \times (\text{IgM}) + 1.885 \times (\text{IgG}) + 1.684 \times (\text{C3}) + 1.463 \times (\text{C4}) + 1.221 \times (\text{肾脏病变}) - 10.797$ 。经ROC曲线分析显示,相比单独使用ANA,由Logistic回归分析结果所获得的预测模型对活动性SLE的预测价值更高(曲线下面积=0.895, 95%CI: 0.800 ~ 0.943,  $P < 0.05$ )。见表5,图2。

表5 ANA及Logistic回归模型预测活动性SLE的效能分析

项目	曲线下面积	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	P值
ANA	0.785	0.714 ~ 0.844	80.24	82.32	0.023
Logit(P)	0.895	0.800 ~ 0.943	88.79	83.40	0.001

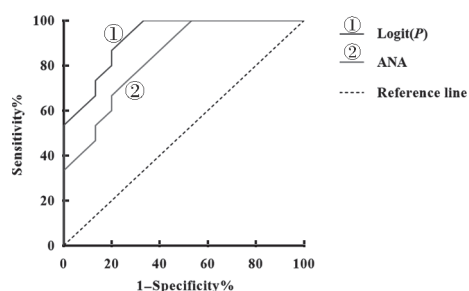


图2 ANA及Logistic回归模型预测活动性SLE的ROC曲线

### 3 讨论

系统性红斑狼疮(SLE)的发生与免疫系统紊乱相关,目前世界范围内SLE的发病率逐年升高,既往研究发现,SLE起病缓慢,早期仅表现为关节痛、皮疹,无明显组织器官损伤,但随着病情的进展,患者逐渐从原有的关节痛、皮疹转变为狼疮肾病、中枢神经损伤,甚至狼疮危象,严重威胁着患者生命安全<sup>[7-9]</sup>。就目前研究发现<sup>[10]</sup>,SLE患者病情发展可从多个方面综合评估,一方面从疾病活动度,反映了脏器的急性可逆性损伤,另一方面可从脏器、组织受累损伤情况以评估。虽然SLE目前无法治愈,

但临床可通过早期预测患者病情发展状况,制定针对性的措施,以控制病情恶化,因此早期评估病情发展对改善患者预后具有重要的意义。

由于SLE自然病程多表现为病情加重与缓解交替,仅根据患者临床表现难以早期诊断,需借助生物学指标进行诊断,既往研究显示<sup>[11]</sup>,SLE患者血清中存在较多的自身抗体,这些抗体与自身抗体结合后形成大量的免疫复合物,从而激活补体系统,进而形成炎症损伤,加速病情发展。ANA是一组细胞核内DNA、RNA及蛋白等分子复合体所产生的自身抗体类型,主要存在于IgG内,可识别细胞核组分,在多种自身免疫性疾病患者中均可检出ANA<sup>[12]</sup>。研究发现<sup>[13]</sup>,SLE患者多存在以ANA阳性为表象的自身免疫功能紊乱表现,表明ANA可能参与SLE发病,可能与DNA损伤、细胞凋亡坏死、氧化应激有关。在本研究中比较SLE组、非SLE组及健康对照组ANA阳性表达情况,结果发现,与非SLE患者、健康人比较,SLE患者血清ANA阳性率显著升高,此结果与邹红云等<sup>[14]</sup>研究结果相似,此结果说明ANA与SLE关系密切,证实了ANA在SLE中的广泛表达,分析其原因可能为SLE中DNA损伤、细胞凋亡坏死、氧化应激等病理改变所致。另外研究显示<sup>[15]</sup>,SLE的临床表现复杂多样,且伴随着多器官系统损害,其中以肾脏损害最为常见。鉴于此,本研究进一步分析ANA在SLE患者不同临床特征中的表达差异,结果显示,存在关节炎的患者ANA阳性率明显高于无关节炎患者,但存在肾脏损害的患者虽然ANA有所升高,但升高并不显著,此结果提示着,虽然SLE患者存在多器官系统损害,有关节炎的患者ANA阳性显著升高,但与肾脏损害无明显相关,我们推测可能与本研究所纳入样本量较少有关,后续还需扩大样本量进一步分析。另外本研究根据SLE病情发展情况,分为SLE非活动期和SLE活动期,分析ANA与患者病情发展的关系,结果显示,处于SLE活动期的患者ANA阳性率显著升高,此结果提示着,ANA可能参与SLE病情发展,但本研究尚未深入分析其具体机制,推测可能为SLE病情发展过程中,机体DNA损伤加剧,从而导致ANA阳性率升高。

目前随着临床上对SLE的深入研究发现<sup>[16-17]</sup>,当病情发展时,患者免疫抑制现象加重,T细胞失调加剧,导致大量ANA产生,进而增加免疫复合物沉积量,损伤器官。刘卫霞等<sup>[18]</sup>在其研究中发现,ANA荧光核型分析有利于SLE的诊断和治疗。报道显示<sup>[19]</sup>,ANA的靶抗原成分较多,如细胞骨架、胞核、胞浆等,核颗粒型与SLE患者疾病活动存在一定的关联,核颗粒型更加趋向于症状缓解。

另外 ANA 免疫荧光核型核均质型所对应的靶抗原主要为核小体、组蛋白、DNA 等细胞核成分,而在 SLE 发生后细胞凋亡加剧,大量核小体活性增加,髓系树突状细胞以自身抗原形成呈递,此时 T 细胞经激活 B 细胞产生 ANA,进而引起器官、组织损伤<sup>[20-21]</sup>。同时 ANA 抗原性增加后诱导补体活化,促进细胞炎症浸润,过量的细胞因子被释放,炎症级联进而加重器官、组织损伤<sup>[22-23]</sup>。许晓风等<sup>[24]</sup>学者在其一项报道中发现,SLE 患者 ANA 免疫荧光核型多为胞浆混合型、核均质型,不同 ANA 免疫荧光核型患者症状不同。本研究通过分析 SLE 患者 ANA 免疫荧光核型分布特征发现,患者 ANA 免疫荧光核型以核颗粒型最为多见,且处于活动期的患者核颗粒型比例更高,此结果说明,ANA 免疫荧光核型核颗粒型可能参与患者病情发展,分析其结果可能与部分患者在疾病进展时,细胞凋亡增加,核小体活性增加,补体活化,对组织损害程度加重,进而表现为 ANA 免疫荧光核型分布一致化。

抗核抗体(ANA)对 SLE 或其他自身免疫性疾病的早期诊断和鉴别具有一定的指导意义,大多数 SLE 患者表现为 ANA 阳性,但 ANA 滴度与 SLE 进程并非平行的,在诊断患者病情发展时可能存在一定差异。因此需要采用多种临床指标联合检测并结合临床症状,可较准确地判断疾病进展、活动性与非活动性变化情况,有助于对疾病的治疗和转归进行评定,本研究中根据 Logistic 回归分析结果,联合 ANA 构建预测患者病情发展的模型,结果显示,与单独 ANA 预测相比,所构建的模型预测效能更优,此结果提示着,临床在评估 SLE 患者病情发展状态的同时,还需结合临床治疗和症状表现,以提高评估准确率。

综上所述,SLE 患者 ANA 免疫荧光核型主要以核颗粒型为主,ANA 阳性是导致患者病情发展的重要因素,监测 ANA 表达及免疫荧光核型有助于 SLE 病情发展的诊断和评估。本研究分析 ANA 及免疫荧光核型与 SLE 患者病情发展的关系及 ANA 对 SLE 的预测价值,在临床上具有一定的推广价值。但本研究并未进一步验证 ANA 及免疫核型参与 SLE 患者病情发展的具体机制,因此后续还需进一步深入探究。

#### 参考文献:

- [1] KIRIAKIDOU M, CHING C L. Systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Intern Med*. 2020,172(11):ITC81-ITC96.
- [2] YU Haitao, NAGAFUCHI Y, FUJIO K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 928.
- [3] CARRIÓN-BARBERÀ I, SALMAN-MONTE T C, VÍLCHEZ-OYA F, et al. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: a review[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2021, 20(4): 102780.
- [4] NASHI R A, SHMERLING R H. Antinuclear antibody testing for the diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. *Medical Clinics of North America*, 2021, 105(2): 387-396.
- [5] PISETSKY D S, LIPSKY P E. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2020, 16(10): 565-579.
- [6] 中华医学会风湿病学分会,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,中国系统性红斑狼疮研究协作组.2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(3): 172-185.  
Chinese Rheumatology Association, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group. 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2020, 59(3): 172-185.
- [7] GRASSO E A, CACCIATORE M, GENTILE C, et al. Epilepsy in systemic lupus erythematosus[J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2021, 39(3): 651-659.
- [8] BARBER M R W, CLARKE A E. Systemic lupus erythematosus and risk of infection[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2020, 16(5): 527-538.
- [9] ISLAM M A, KHANDKER S S, KOTYLA P J, et al. Immunomodulatory effects of diet and nutrients in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1477.
- [10] ARINGER M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus [J]. *Journal of Autoimmunity*, 2020, 110: 102374.
- [11] KWON O C, KIM Y G, PARK J H, et al. Seroconversion to antinuclear antibody negativity and its association with disease flare in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2020, 29(7): 697-704.
- [12] CHENG C F, SHIH M C, LAN Tingyuan, et al. Anti-DFS70 antibodies for differentiating systemic autoimmune rheumatic disease in patients with positive ANA tests: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diagnostics Basel Switzerland*, 2021, 11(9): 1592.
- [13] LI Hejun, ZHENG Yiqing, CHEN Ling, et al. High titers of antinuclear antibody and the presence of multiple autoantibodies are highly suggestive of systemic lupus erythematosus[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 1687.
- [14] 邹红云,晁亚妮,白文栋,等. 系统性红斑狼疮患者抗核抗体的表达及临床表现分析[J]. *成都医学院学报*, 2021, 16(5): 591-594, 598.  
ZOU Hongyun, CHAO Yani, BAI Wendong, et al. Expression of antinuclear antibody and clinical manifestation in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Journal of Chengdu Medical College*, 2021, 16(5): 591-594, 598.
- [15] HAN Yipeng, LU Aiaoxi, XIAO Shibai, et al. Association between serum uric acid level and systemic lupus erythematosus kidney outcome: an observational study in Southern Chinese population (下转第 130 页)

- Hepatology, 2020, 19(4): 359-366.
- [13] 顾熙东, 章晓鹰, 孙学华. 非酒精性脂肪肝患者 ALT 升高相关危险因素分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 140-143.
- GU Xidong, ZHANG Xiaoying, SUN Xuehua. Analysis of the related risk factors for elevated ALT level in patients with non-alcoholic fatty liver diseases[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3): 140-143.
- [14] SZYMCAK-PAJOR I, DRZEWSKI J, ŚLIWIŃSKA A. The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(18): 6644.
- [15] BARCHETTA I, CIMINI F A, CAVALLO M G. Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: present and future[J]. Nutrients, 2017, 9(9): 1015.
- [16] CIMINI F A, BARCHETTA I, CAROTTI S, et al. Overview of studies of the vitamin D/vitamin D receptor system in the development of non-alcoholic fatty liver disease[J]. World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology, 2019, 10(2): 11-16.
- [17] SHARIFI N, AMANI R, HAJIANI E, et al. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial[J]. Endocrine, 2014, 47(1): 70-80.
- [18] PINELLI N R, JABER L A, BROWN M B, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans[J]. Diabetes Care, 2010, 33(6): 1373-1375.
- [19] LORVAND AMIRI H, AGAH S, MOUSAVI S N, et al. Regression of non-alcoholic fatty liver by vitamin D supplement: a double-blind randomized controlled clinical trial[J]. Archives of Iranian Medicine, 2016, 19(9): 631-638.
- [20] DABBAGHMANESH M H, DANAFAR F, ESHRAGHIAN A, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind placebo controlled trial[J]. Diabetes & Metabolic Syndrome, 2018, 12(4): 513-517.
- [21] MOHAMAD M I, EL-SHERBENY E E, BEKHET M M. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of the American College of Nutrition, 2016, 35(5): 399-404.
- [22] COLLINSON P. Laboratory medicine is faced with the evolution of medical practice[J]. Journal of Medical Biochemistry, 2017, 36(3): 211-215.
- [23] YANG Rongze, LEE M J, HU Hong, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action[J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2006, 290(6): E1253-E1261.

收稿日期: 2023-05-24

修回日期: 2023-08-18

(上接第47页)

- and a meta-analysis[J]. Lupus, 2023, 32(1): 83-93.
- [16] PISETSKY D S, THOMPSON D K, WAJDULA J, et al. Variability in antinuclear antibody testing to assess patient eligibility for clinical trials of novel treatments for systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(9):1534-1538.
- [17] CHATHAM W W, FURIE R, SAXENA A, et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: results of a phase II open-label extension study[J]. Arthritis & Rheumatology, 2021, 73(5): 816-825.
- [18] 刘卫霞, 庞爱梅, 郭绪晓, 等. 血清抗核抗体荧光核型及抗核抗体谱检测在系统性红斑狼疮诊断中的应用价值分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 32-34, 38.
- LIU Weixia, PANG Aimei, GUO Xuxiao, et al. Clinical value of examination of serum antinuclear antibody(ANA) fluorescence pattern and ANA spectrum on diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2): 32-34, 38.
- [19] ZHANG Ting, DU Yong, WU Qingqing, et al. Salivary anti-nuclear antibody (ANA) mirrors serum ANA in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Research and Therapy, 2022, 24(1): 3.
- [20] PRADO M S, DELLAVANCE A, RODRIGUES S H, et al. Changes in the result of antinuclear antibody immunofluorescence assay on HEp-2 cells reflect disease activity status in systemic lupus erythematosus[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2020, 58(8): 1271-1281.
- [21] ZENG Yanli, ZHANG Yan, CHEN Qinggui, et al. Distribution of IgG subclass anti-nuclear antibodies (ANAs) in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2021, 30(6): 901-912.
- [22] 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, GE 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.
- [23] 李毓, 张强. 抗核抗体检测受试者核谱及核型特征分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(9): 1254-1258.
- LI Yu, ZHANG Qiang. Analysis of the nuclear spectrum and karyotype characteristics of subjects with antinuclear antibody[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2022, 47(9): 1254-1258.
- [24] 许晓风, 崔莉, 王艳红, 等. 264例系统性红斑狼疮患者抗磷脂抗体与抗核抗体、抗双链DNA抗体关系的研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(1): 1-6.
- XU Xiaofeng, CUI Li, WANG Yanhong, et al. A study of the relationship between anti-phospholipid antibody with anti-nuclear antibody and anti-dsDNA in 264 cases of systemic lupus erythematosus patients[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2023, 30(1): 1-6.

收稿日期: 2023-04-28

修回日期: 2023-07-03