



北京协和医院

PEKING UNION MEDICAL COLLEGE HOSPITAL

医疗诊疗常规

# 风湿免疫科

## 诊疗常规

北京协和医院 编



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 北京协和医院 医疗诊疗常规

北京协和医院 编

编委会主任

赵玉沛

编委会委员

(按姓氏笔画排序)

|     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 于学忠 | 于晓初 | 马 方 | 马恩陵 | 王以朋 | 王任直 | 方 全 | 尹 佳 |
| 白连军 | 白春梅 | 邢小平 | 乔 群 | 刘大为 | 刘昌伟 | 刘晓红 | 刘爱民 |
| 孙 强 | 孙秋宁 | 李 方 | 李太生 | 李汉忠 | 李单青 | 李雪梅 | 肖 毅 |
| 吴欣娟 | 邱贵兴 | 邱辉忠 | 宋红梅 | 张奉春 | 张福泉 | 陈 杰 | 苗 齐 |
| 金征宇 | 郎景和 | 赵玉沛 | 赵永强 | 赵继志 | 姜玉新 | 柴建军 | 钱家鸣 |
| 徐英春 | 翁习生 | 高志强 | 桑新亭 | 黄宇光 | 梅 丹 | 崔全才 | 崔丽英 |
| 梁晓春 | 董方田 | 戴 晴 | 魏 镜 |     |     |     |     |

编委会办公室

韩 丁 刘卓辉 尹绍尤

人民卫生出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

风湿免疫科诊疗常规/北京协和医院编著. —北京:  
人民卫生出版社, 2012. 4

(北京协和医院医疗诊疗常规)

ISBN 978-7-117-15389-8

I. ①风… II. ①北… III. ①风湿性疾病-诊疗  
IV. ①R593. 21

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 026351 号

|                                                       |                       |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|
| 门户网: <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询、网上书店            |
| 卫人网: <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训 |

版权所有, 侵权必究!

## 风湿免疫科诊疗常规

编 著: 北京协和医院

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市双峰印刷装订有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 7

字 数: 133 千字

版 次: 2012 年 4 月第 1 版 2012 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15389-8/R · 15390

定 价: 17.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

医疗质量是医院永恒的主题,严格执行诊疗常规和规范各项操作是医疗质量的根本保证。2004年,我院临床各科专家教授集思广益,编写出版了《北京协和医院医疗诊疗常规》系列丛书(以下简称《常规》),深受同行欢迎。《常规》面世7年以来,医学理论和临床研究飞速发展,各种新技术、新方法不断应用于临床并逐步成熟,同时也应广大医务人员的热切要求,对该系列丛书予以更新、修订和再版。

再版《常规》丛书沿袭了第一版的体例,以我院目前临床科室建制为基础,扩大了学科覆盖范围。各科编写人员以“三基”(基本理论、基本知识、基本技能)和“三严”(严肃的态度、严密的方法、严格的要求)的作风投入这项工作,力求使《常规》内容体现当代协和的临床技术与水平。

该丛书再版正值北京协和医院九十周年华诞。她承载了协和人对前辈创业的感恩回馈、对协和精神的传承发扬、对社会责任的一份担当。我们衷心希望该丛书能成为业内同道的良师益友,为提高医疗质量,保证医疗安全,挽救患者生命,推动我国医学事业发展作出贡献。对书中存在的缺点和不足,欢迎各界同仁批评指正。

赵玉沛

2011年9月于北京

|                         |    |
|-------------------------|----|
| <b>第一章 自身免疫病相关实验室检查</b> | 1  |
| 第一节 自身抗体概述              | 1  |
| 第二节 抗核抗体谱               | 5  |
| 第三节 抗磷脂抗体谱              | 18 |
| 第四节 抗中性粒细胞胞浆抗体谱         | 20 |
| 第五节 类风湿关节炎相关自身抗体谱       | 24 |
| 第六节 自身免疫性肝病自身抗体谱        | 27 |
| 第七节 其他风湿病相关自身抗体         | 32 |
| 第八节 自身免疫性胃炎自身抗体谱        | 34 |
| 第九节 其他器官特异性自身免疫病相关自身抗体  | 35 |
| 第十节 免疫学常规实验室检查          | 37 |
| 第十一节 自身免疫病特殊实验室检查       | 41 |
| <b>第二章 常见自身免疫病</b>      | 46 |
| 第一节 系统性红斑狼疮             | 46 |
| 第二节 类风湿关节炎              | 50 |
| 第三节 系统性硬化病              | 54 |
| 第四节 混合性结缔组织病            | 56 |
| 第五节 多发性肌炎和皮肌炎           | 58 |
| 第六节 干燥综合征               | 62 |
| 第七节 结节性多动脉炎             | 65 |
| 第八节 大动脉炎                | 67 |
| 第九节 韦格纳肉芽肿              | 68 |
| 第十节 显微镜下多血管炎            | 72 |
| 第十一节 风湿性多肌痛             | 74 |
| 第十二节 巨细胞动脉炎             | 76 |
| 第十三节 纤维肌痛综合征            | 78 |

|       |                  |     |
|-------|------------------|-----|
| 第十四节  | 贝赫切特综合征 .....    | 80  |
| 第十五节  | 结节性脂膜炎 .....     | 83  |
| 第十六节  | 强直性脊柱炎 .....     | 85  |
| 第十七节  | 赖特综合征 .....      | 87  |
| 第十八节  | 银屑病关节炎 .....     | 89  |
| 第十九节  | 骨关节炎 .....       | 91  |
| 第二十节  | 痛风 .....         | 94  |
| 第二十一节 | 成人 Still 病 ..... | 96  |
| 第二十二节 | 复发性多软骨炎 .....    | 98  |
| 第二十三节 | 抗磷脂综合征 .....     | 100 |

# 第一章

## 自身免疫病相关实验室检查

### 第一节 自身抗体概述

#### 一、自身免疫性疾病与自身抗体

自身抗体是指抗自身细胞内、细胞表面和细胞外抗原的免疫球蛋白,血液中存在高效价的自身抗体是自身免疫性疾病(autoimmune disease,AID)(简称自身免疫病)的重要特征之一,某些自身免疫性疾病伴有特征性的自身抗体(谱)。自1948年Hargraves发现狼疮细胞后,人们开始认识到自身抗体的存在。现已公认的AID不下百种,主要分为系统性自身免疫性疾病和器官特异性自身免疫性疾病,可累及全身各种组织、器官,如全身性(系统性)、消化系统、呼吸系统、泌尿系统、循环系统、神经系统、内分泌系统、肌肉组织、皮肤组织、生殖系统等。在患者中进行自身抗体检查可实现AID的预警、早期诊断与鉴别诊断、病情评估、治疗监测、病程转归与预后判断。同时,对自身抗体的深入研究还将促进对AID发病机制的了解。目前国外临床常规开展的自身抗体检测项目已达百种以上(表1-1)。

表 1-1 临床常见自身免疫性疾病及其相关自身抗体谱

| 非器官<br>特异性 | 自身免疫性疾病  | 相关自身抗体谱                                                                           |
|------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|            | 系统性红斑狼疮  | 抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗可提取性核抗原抗体七项、抗脱氧核糖核蛋白抗体、抗组蛋白抗体、抗核小体抗体、抗心磷脂抗体、抗 $\beta_2$ 糖蛋白 I 抗体 |
|            | 原发性干燥综合征 | 抗核抗体、抗可提取性核抗原抗体(抗 SSA/Ro、SSB/La 抗体)、抗涎(腮)腺导管抗体、抗 $\alpha$ -胞衬蛋白抗体                 |

续表

|            |                |                                                                                          |
|------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 非器官<br>特异性 | 类风湿关节炎         | 类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、抗角蛋白抗体、抗核周因子、抗角蛋白丝聚集素抗体、抗 RA33 抗体                                         |
|            | 系统性硬化病         | 抗核抗体、抗可提取性核抗原抗体(抗 Scl-70 抗体)、抗 Ku 抗体、抗 PM-Scl 抗体(抗 PM-1 抗体)、抗着丝点抗体                       |
|            | 系统性血管炎         | 抗中性粒细胞胞浆抗体、抗肾小球基底膜抗体、抗内皮细胞抗体、抗主动脉抗体                                                      |
|            | 多发性肌炎/皮肌炎      | 抗核抗体、抗可提取性核抗原抗体(抗 Jo-1 抗体)、抗 Ku 抗体、抗 Mi-2 抗体、抗 PM-Scl 抗体(抗 PM-1 抗体)、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体 |
|            | 抗磷脂综合征         | 抗心磷脂抗体、抗 $\beta_2$ 糖蛋白 I 抗体、抗磷脂酰丝氨酸抗体                                                    |
|            | 副肿瘤综合征         | 抗 Yo 抗体(抗普肯耶细胞抗体, PCA-1)、抗 Hu 抗体(抗神经元核抗体 1 型, ANNA-1)、抗 Ri 抗体(抗神经元核抗体 2 型)               |
| 器官特<br>异性  | 自身免疫性肝炎        | 抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗肝肾微粒体抗体、抗肝细胞胞浆抗原 1 型抗体、抗可溶性肝抗原抗体、抗去唾液糖蛋白受体抗体                                |
|            | 原发性胆汁性肝硬化      | 抗线粒体抗体、抗 Sp-100 抗体、抗 gp210 抗体、抗核包膜抗体、抗着丝点抗体                                              |
|            | 自身免疫性胃炎        | 抗胃壁细胞抗体、抗内因子抗体                                                                           |
|            | 炎症性肠病          | 抗胰腺腺泡抗体、抗肠杯状细胞抗体、抗酿酒酵母抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体                                                      |
|            | 麦胶(麸质)敏感性肠病    | 抗肌内膜抗体、抗麦胶蛋白抗体、抗网硬蛋白抗体                                                                   |
|            | 自身免疫性多内分泌腺体综合征 | 抗胰岛细胞抗体、抗肾上腺(皮质)抗体、抗甲状腺微粒体抗体、抗睾丸间质细胞抗体、抗卵巢抗体、抗胎盘合体滋养层细胞抗体、抗甲状旁腺抗体、抗脑垂体抗体                 |
|            | 1 型糖尿病         | 抗胰岛细胞抗体、抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗酪氨酸磷酸酶抗体、抗胰岛素抗体                                                       |
|            | 自身免疫性甲状腺疾病     | 抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺微粒体抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗促甲状腺激素受体抗体                                              |
|            | 天疱疮            | 抗表皮细胞间质抗体(天疱疮抗体)、抗表皮细胞基底膜抗体(类天疱疮抗体)、抗桥粒芯糖蛋白-1 抗体、抗桥粒芯糖蛋白-3 抗体                            |
|            | 重症肌无力          | 抗骨骼肌抗体、抗乙酰胆碱受体抗体                                                                         |
|            | 吉兰-巴雷综合征       | 抗髓鞘相关糖蛋白抗体、抗神经节苷脂抗体                                                                      |

续表

|           |       |                                                |
|-----------|-------|------------------------------------------------|
| 器官<br>特异性 | 流产相关  | 抗心磷脂抗体、抗胎盘合体滋养层细胞抗体、抗子宫内膜抗体                    |
|           | 不孕、不育 | 抗精子抗体(男)、抗精子抗体(女)、抗透明带抗体、抗人体绒毛膜促性腺激素抗体、抗子宫内膜抗体 |

根据临床意义可将自身抗体分类为:①疾病标志性自身抗体,此类自身抗体只出现于某种 AID 中,绝少出现于其他疾病中,对 AID 的诊断价值大,但种类较少且敏感性低,如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)中的抗 Sm 抗体(敏感性20%~30%)、抗核糖体(ribosomal RNP, rRNP)抗体(敏感性20%~30%)、抗增殖性细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)抗体(敏感性仅为2%~7%);②疾病特异性自身抗体,此类自身抗体在某种 AID 中敏感性高,在其他疾病也可出现,但敏感性低,如 SLE 中的抗双链 DNA(double stranded DNA, dsDNA)抗体(活动期敏感性70%~80%,特异性90%~95%),也可见于1型自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD)等疾病(敏感性低于10%);③疾病相关性自身抗体,此类自身抗体与某种 AID 有密切相关性,但在其他疾病也可出现,且敏感性不低,如原发性干燥综合征(primary Sjogren syndrome, pSS)中的抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体,阳性率分别为70%和40%,对 pSS 诊断意义大,但也常出现于 SLE 中,阳性率分别为50%和30%;④疾病非特异性自身抗体,此类自身抗体可在多种 AID 中出现,不具疾病诊断特异性,如抗核抗体(antinuclear antibody, ANA),可见于多种结缔组织病中,被作为结缔组织病(connective tissue disease, CTD)的筛选实验;⑤生理性自身抗体,在正常人中常存在针对自身抗原的自身抗体,此类自身抗体效价低,不足以引起自身组织的破坏,但可以协助清除衰老退变的自身成分,起到免疫自稳效应,其出现的频率和效价随年龄的增长而增高,常见的自身抗体有 ANA、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibodies, SMA)等。

## 二、自身抗体检测临床意义

自身抗体的检测对 AID 的临床意义广泛:①AID 诊断与鉴别诊断:疾病标志性抗体或特异性抗体或疾病相关性自身抗体对 AID 诊断与鉴别诊断意义重大,如抗 Sm 抗体对 SLE 的诊断具有较高特异性,是目前公认的 SLE 的血清标志抗体,对早期、不典型的 SLE 的诊断或经治疗缓解后的 SLE 回顾性诊断有很大帮助。②AID 病情评估与治疗监测:某些自身抗体与疾病活动性密切相关,通过自身抗体效价的消长判断疾病的活动性,观察治疗反应;指导临床治疗。临床常见

的疾病活动性相关自身抗体,如 SLE 中的抗 dsDNA 抗体、系统性血管炎(systemic vasculitis,SV)中的抗蛋白酶 3(proteinase 3,PR3)抗体和抗髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)抗体。③AID 病程转归与预后判断:某些自身抗体与疾病发展、转归相关,如局限型 pSS 中抗着丝点抗体(anti-centromere antibodies,ACA)阳性患者预后良好,而弥漫型 pSS 中抗 Scl-70 抗体阳性且年长发病患者预后较差。④AID 预警:某些自身抗体可在 AID 发病前即出现,可对疾病进行早期预警,坚持随访以利于患者的早期诊断与治疗,如抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide,CCP)抗体早在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)发病前 10 年即可在患者体内出现。⑤AID 致病机制的研究:通过自身抗体临床应用实践,可进一步研究和阐明 AID 发病机制,如 SLE 中的 ANA 与多器官或组织的细胞核结合,从而导致多器官的损伤。

### 三、自身抗体常用检测方法

临床应用的自身抗体检测方法种类很多,但其检测的核心原理却一致,即抗原与相应抗体之间的特异性结合反应。不同的检测方法之间的主要差异就在于反映该特异性结合反应的方式不一。目前常用的自身抗体检测方法有:间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence,IIF)、酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)、免疫(双)扩散法(double immunodiffusion,DID)、线性免疫印迹法(line immunoassay,LIA)、放射免疫法、被动血凝法、颗粒凝集法、对流免疫电泳法、蛋白印迹法、免疫斑点法、免疫沉淀法、斑点酶免疫渗透试验、斑点金免疫结合试验、化学发光法、悬浮芯片技术、芯片酶联免疫技术和蛋白芯片法等。其中最常用的检测方法包括 IIF、ELISA、DID、免疫印迹法(IB)和 LIA。

IIF 用第一抗体与标本中的抗原结合,再用荧光素标记的抗体进行检测。主要应用于 ANA、抗 dsDNA 抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody,ANCA)、抗角蛋白抗体(anti-keratin antibody,AKA)、抗核周因子(anti-perinuclear factor,APF)抗体、SMA、抗肝肾微粒体(liver kidney microsomal,LKM)抗体、抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies,AMA)等抗体的检测。

ELISA 即用酶标记抗体,将已知的抗原或抗体吸附在固相载体表面,使抗原抗体反应在固相载体表面进行,用洗涤法将液相中的游离成分洗除,最后通过酶作用于底物后显色来判断结果。主要应用于抗 dsDNA 抗体、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibodies,aCL)、抗  $\beta 2$  糖蛋白 I( $\beta 2$ -glucoprotein I, $\beta 2$ -GP I)抗体、RF、抗 CCP 抗体等抗体的检测。

LIA 则在检测膜条上(硝酸纤维膜)完成抗原抗体结合反应,而后亦通过酶作用于底物来判定结果,主要应用于抗 dsDNA、nRNP/Sm、Sm、SSA、Ro-52、SSB、Scl-70、PM-Scl、Jo-1、着丝点蛋白 B(centromere protein B,CENP B)、PCNA、核小

体、组蛋白、rRNP、AMA-M2 抗体等自身抗体的检测。

DID 主要应用于抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗核糖体抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 PCNA 抗体、抗 PM-Scl 抗体等抗体的检测。

## 第二节 抗核抗体谱

### 一、快速红斑狼疮因子试验/抗 DNP 抗体

抗 DNA-组蛋白复合物抗体(抗 DNP 抗体)是一种重要的 IgG 类抗脱氧核糖核蛋白的抗体。当患者血清中存在这种抗核抗体,在补体辅助下,与轻微受损伤(血液用玻璃珠冲撞或凝血后被捣碎通过细金属网过滤)的白细胞核内的 DNA 组蛋白复合物(DNP)起作用时,细胞核膨胀,核染色质结构不清,嗜碱性减弱,细胞分裂溶解,而形成一种淡紫色质模糊的均匀游离体(均质体,即 LE 小体),均质体再被中性粒细胞所吞噬并将细胞核推向一边,即形成典型的 LE 细胞现象。涂片中还可以见到游离的 LE 小体或其周围有多形核粒细胞现象。综上所述,LE 细胞形成因素有 4 个:血清中存在 LE 因子(抗 DNP 抗体)、有损伤的白细胞、有补体参与、有活跃吞噬功能的多形核粒细胞。

【检测方法】 抗 DNP 抗体采用乳胶凝集法检测。抗脱氧核糖核蛋白(deoxyribonucleoprotein, DNP)致敏的乳胶颗粒与待检血清混合后,如被检血清中存在抗 DNP 抗体时,便与胶乳颗粒上的 DNP 抗原结合,出现肉眼可见的凝集颗粒,根据凝集反应强弱判断阳性强度。初筛阳性血清,倍比稀释后重复上述检测,以确定抗 DNP 抗体滴度(半定量试验)。正常值为:抗脱氧核糖核蛋白(DNP)抗体阴性。

【临床意义】 抗脱氧核糖核蛋白(DNP)抗体阳性时主要见于系统性红斑狼疮(SLE),活动期阳性率可达 80%~90%,非活动期阳性率在 20%左右。其他结缔组织病等阳性率较低(一般<10%),且部分患者合并 SLE 症状。某些非结缔组织病(如肝炎等)偶见阳性。抗 DNP 抗体乳胶凝集试验为 SLE 的十分重要的过筛试验。阳性,特别是(+++)以上时要高度考虑 SLE 诊断;阴性结果时, SLE 排除诊断要慎重,应结合其他免疫学指标决定,如 ANA、抗 ENA 抗体、抗磷脂抗体等。DNP 乳胶凝集试验敏感性、特异性均高于传统的 LE 细胞检查法,且操作简单、快速,可作为 LE 细胞检查替代实验,假阴性率仅为 1%,对 SLE 诊断和鉴别诊断有重要帮助。

### 二、抗核抗体(ANA)检测

抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)是以真核细胞的核成分为靶抗原的器官非特异性自身抗体的总称,属自身抗体中的一组抗体。目前对 ANA 的理解已

不局限于细胞核成分,而是指抗核酸(nucleic acid)和核蛋白(nucleoprotein)抗体的总称。ANA靶抗原分布由传统的细胞核扩展到现在的整个细胞,包括细胞核、细胞浆、细胞骨架、细胞分裂周期蛋白等。因此,抗核抗体现代定义(广义定义)是指抗细胞内所有抗原成分的自身抗体的总称。

【检测方法】 ANA检测首选方法——IIF,目前,市场上除IIF外,还有ELISA、金标法、快速胶乳颗粒试剂条法等检测ANA商品试剂盒,以上方法均采用人工纯化的ANA核抗原,抗原范围仅为常见的几种核抗原,虽然操作简单,结果易于判断,但易出现假阴性结果,故不提倡使用上述检测ANA的方法。北京协和医院目前采用IIF检测抗核抗体。1:100稀释待检血清或脑脊液、胸水、腹水等体液标本滴加在Hep-2细胞(人喉癌上皮细胞)抗原基质上,如果被检血清中存在抗细胞抗体,则可与基质片Hep-2抗原结合形成抗原抗体复合物(主要是IgG类),再与加入的羊抗人免疫球蛋白IgG荧光抗体结合,在荧光显微镜下可显示Hep-2细胞细胞核和(或)细胞浆亮绿荧光染色,为ANA阳性。正常值为:ANA阴性(滴度<1:100)。

【临床意义】 临床上ANA的检测,实际上是指总抗核抗体检测。ANA阳性的疾病很多,最常见于弥漫性结缔组织病,某些非结缔组织病也可阳性(如慢性活动性肝炎、重症肌无力、慢性淋巴细胞性甲状腺炎等),正常老年人也可出现低滴度的ANA阳性。ANA检测在临床上是一个极重要的筛选试验,ANA阳性(高滴度)标志了自身免疫性疾病的可能性,ANA检测对风湿性疾病的诊断和鉴别具有重要意义。

### 三、抗双链DNA(dsDNA)抗体测定

抗DNA抗体分为单链(变性)和双链(天然)抗DNA抗体,抗单链DNA(ssDNA)抗体可在多种疾病及正常人血清中存在,无特异性,临床价值不大。抗双链DNA(dsDNA)抗体对诊断SLE有较高的特异性,且与SLE的活动性相平行,可作为治疗和预后的估价。正常值为:抗双链DNA(dsDNA)抗体阴性。

【检测方法】 北京协和医院采用间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence, IIF)和酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测抗双链DNA(dsDNA)抗体。绿蝇短膜虫(CL)虫体动基体是纯双链DNA,用绿蝇短膜虫作抗原底物测抗双链DNA抗体,加入荧光二抗,阳性时可见核和动基体发出亮绿荧光,阴性则无特异荧光。采用酶联免疫吸附试验检测抗双链DNA(dsDNA)抗体时,稀释后的待检血清滴加在包被有双链DNA抗原的酶免疫反应板孔内,如果被检血清中存在抗双链DNA抗体,则可与酶免疫反应板上的双链DNA抗原结合形成抗原抗体复合物(主要是IgG类),再与加入的辣根过氧化物酶标记的兔抗人IgG抗体结合,辣根过氧化物酶底物发生颜色反应,即为抗双链

DNA 抗体阳性。颜色的深浅与抗双链 DNA 抗体浓度成正比,可根据试剂盒中 3 个标准血清测定结果绘制的标准曲线,定量计算出患者标本中抗双链 DNA 抗体的抗体浓度。Hep-2 细胞细胞核和(或)细胞浆亮绿荧光染色,为抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)阳性。正常值为:IIF 检测抗双链 DNA(dsDNA)抗体阴性(滴度 $<1:10$ );ELISA:抗双链 DNA 抗体小于 100RU/ml 为阴性。

【临床意义】 抗 dsDNA 抗体主要见于 SLE,是目前公认的 SLE 高度特异性抗体,被列为 SLE 诊断标准之一。抗 dsDNA 抗体在 SLE 中,阳性率在 60% ~ 90% 左右。活动期 SLE(肾型,非肾型)阳性率 80% ~ 100%;非活动期 SLE,阳性率小于 30%。抗 dsDNA 抗体对 SLE 诊断特异性为 90%,敏感性(活动期)为 70%,阳性者 90% 以上为活动期 SLE 患者,而在非 SLE 患者和正常人则多为阴性。有时其他结缔组织病患者抗 dsDNA 抗体也可阳性,如干燥综合征、药物性狼疮、混合性结缔组织病等,但阳性率低,一般小于 10%,抗体效价也较低,且此类患者一般认为是 SLE 重叠综合征。

抗 dsDNA 抗体与 SLE 疾病活动性关系密切,其抗体效价随疾病的活动或缓解而升降,活动期增高,缓解期降低甚至转阴。因此,抗 dsDNA 抗体常被作为 SLE 活动的指标,可用于监视 SLE 病情变化、SLE 疾病活动期判断、药物治疗效果观察等。

#### 四、抗着丝点抗体(CENP B)测定

1980 年, Moroi 等应用 IIF 首先在硬皮病患者血清中发现抗着丝点(粒)抗体(anticentromere antibodies, ACA)。ACA 早期亦被称为抗动原体或动粒抗体(antikinetochores antibodies),其靶抗原为着丝点蛋白,位于在细胞分裂时与纺锤体相互作用的动原体(动粒)的内板与外板上。与 ACA 反应的着丝点蛋白通常有 4 种:着丝点蛋白 A(CENT-A, 17kD)、着丝点蛋白 B(CENT-B, 80kD)、着丝点蛋白 C(CENT-C, 140kD)和着丝点蛋白 D(CENT-D)。主要的靶抗原为着丝点蛋白 B,其能与含有各种着丝点抗体的血清起反应。近年来陆续发现了识别着丝点蛋白 E(CENT-E)、着丝点蛋白 F(CENT-F)及着丝点蛋白 G(CENT-G)的抗着丝点抗体,但比较少见。着丝点蛋白在包裹 DNA 动原体中发挥重要作用,主要是通过蛋白-蛋白和蛋白-核酸间的相互作用。

【检测方法】 抗着丝点抗体(CENP B)测定常采用 ELISA 和 LIA 检测。北京协和医院采用 LIA 检测。稀释后的待检血清滴加在包被了 CENP B 抗原的检测膜条上,如被检血清中存在这些相应的抗体,则与检测膜条上的抗原结合,形成抗原抗体复合物(主要是 IgG 类),再与加入的酶标抗人 IgG 抗体结合,然后加入酶底物,以产生可观察的颜色反应。正常值为:抗着丝点抗体阴性。

【临床意义】 抗着丝点抗体是局限型系统性硬化病(CREST 综合征)的特异

性抗体,阳性率可达 50%~80%。CREST 综合征属硬皮病中的一种良性变异型,抗着丝点抗体阳性往往预示患者较少涉及内脏损害,预后较好。原发性雷诺现象者 ACA 阳性率为 25%,抗体阳性患者常发展成局限型系统性硬皮病。弥漫型硬皮病中 ACA 较为少见,仅为 8%。ACA 很少与抗 Scl-70 抗体同时存在。ACA 还偶见于局限性肺动脉高压、其他结缔组织病(SLE、RA、SS 等, <5%)和关节痛等患者。此外,ACA 还见于原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者中,阳性率 10%~20%。ACA 的 PBC 患者常同时存在 CREST 综合征的临床症状。

## 五、抗 ENA 抗体测定

可提取性核抗原(ENA)是指可溶于盐溶液(生理盐水或磷酸盐缓冲液)而被提取的核物质中一类蛋白抗原的总称,此组抗原不含组蛋白,大多数属于酸性核蛋白,由许多小分子的 RNA 和多肽组成,对 RNA 酶敏感,目前认为属于小核糖核蛋白(small nuclear ribonucleoproteins, snRNPs)家族,发现的其相应抗体已有二十余种。不同的抗 ENA 抗体在各种结缔组织病中的阳性率有明显差异,有些自身抗体属某些疾病的标记性抗体或特异性抗体,对自身免疫性疾病的诊断与鉴别诊断具有极为重要的意义。目前临床常规最常检测的抗 ENA 抗体包括抗 Sm、抗 U1RNP、抗 SSA/Ro、抗 SSB/La、抗 rRNP、抗 Scl-70 和抗 Jo-1 七种自身抗体。

### (一) 抗 Sm 抗体

1966 年 Tan 和 Kunkel 等用 ID 在 SLE 患者的血清中首次发现了抗 Sm 抗体,并以首例发现的患者姓名(Smith)命名。抗 Sm 抗体的靶抗原位于细胞核内一组由核蛋白与 RNA 所构成的分子颗粒上。这组蛋白被称为小核糖核蛋白(small nuclear ribonucleoprotein, snRNP)。由于这组小分子的 snRNP 中尿嘧啶(uridine)含量丰富,故 snRNP 又被称为 UsnRNP。现已发现哺乳动物细胞中的 UsnRNP 至少有 13 种(U1~U13),大都分布于核质。UsnRNP 在细胞内通过形成剪接体,参与信使 RNA(mRNA)的成熟过程。UsnRNP 中能被抗 Sm 抗体识别的蛋白组分被称为 Sm“共同核心”(common core),Sm 共同核心主要存在于除 U3 snRNP 以外的 U1、U2、U4/6 和 U5snRNP 中,包括 B/B'、D、E、F、G 五种蛋白多肽。已知蛋白多肽的分子量为 B/B'(28kD/29kD)、D(16kD)、E(12kD)、F(11kD)和 G(9kD),其中 B/B'及 D 与其他组分相比具有更高的亲和力,为抗 Sm 抗体较高特异性靶抗原组分。Sm 抗原对 DNA 酶胰蛋白酶抵抗,与信息 RNA 前体剪切有关。抗 Sm 抗体为 SLE 的血清标记抗体,该抗体对 SLE 的诊断有重要帮助。

【检测方法】 抗 Sm 抗体检测传统方法为双向免疫扩散法(DID),其他检测方法包括:ELISA、IB、条带(斑点)印迹法等。北京协和医院检测抗 Sm 抗体采用 ID、IB。IB 检测抗 Sm 抗体显色区带出现在分子量为 28kD、29kD 和 13.5kD。正常值为:抗 Sm 抗体阴性。

【临床意义】 抗 Sm 抗体对 SLE 的诊断具有较高特异性,是目前公认的 SLE 的血清标记抗体,在 SLE 中的阳性率为 20% ~ 40%。抗 Sm 抗体阴性并不能排除 SLE 诊断。抗 Sm 抗体检测对早期、不典型的 SLE 或经治疗缓解后 SLE 回顾性诊断有很大帮助。抗 Sm 抗体阳性是否与肾脏、中枢神经系统损伤及病情活动有关,目前尚无定论。

## (二) 抗 U1RNP 抗体

1971 年 Mattioli 等用 ID 在混合性结缔组织病患者血清中首次发现了抗核糖核蛋白(nuclear ribonucleoprotein, nRNP)抗体,简称为抗 nRNP 抗体或抗 RNP 抗体。抗 RNP 抗体的靶抗原亦位于 UsnRNP 蛋白分子颗粒上,识别的是各种 UsnRNP 中除 Sm 共同核心外的另一类蛋白组分,目前已发现的有抗 U1RNP 抗体,抗 U2RNP 抗体,抗 U4/6RNP 抗体,抗 U5RNP 抗体,抗 U7RNP 抗体及抗 U11RNP 抗体等。由于抗 U1RNP 抗体对结缔组织病的诊断及鉴别诊断具有重要临床意义,而其他的抗 URNP 抗体虽然可出现在 SLE 等 CTD 患者中,但阳性率较低,故临床常规检测抗 RNP 抗体主要以检测抗 U1RNP 抗体为主。抗 U1RNP 抗体的抗原决定簇位于与 U1RNP 相连接的蛋白多肽上,其成分至少包括 9 种蛋白多肽所组成的复合物,其中主要成分为 70kD 蛋白、蛋白 A(32kD)和蛋白 C(20kD)三种多肽。抗 RNP(U1RNP)抗体检测对 MCTD 等其他 CTD 的诊断和鉴别诊断有重要帮助。

【检测方法】 抗 RNP 抗体检测传统方法为双向免疫扩散法(DID),其他检测方法包括:ELISA、IB、条带(斑点)印迹法等。北京协和医院检测抗 RNP 抗体采用 ID、IB。IB 检测抗 RNP 抗体显色区带出现在分子量为 70kD、32kD 和 17.5kD。Sm 和 RNP 的抗原是同一分子复合物(RNA-蛋白质颗粒)中的不同抗原位点,两种抗原具有相关性,分离提纯十分困难。临床上 Sm 抗体阳性者常同时伴有 RNP 抗体阳性,单一 Sm 抗体阳性者很少见。新近研究发现 U1RNP 与 Sm 抗原中的 B 和 B'(28kD, 29kD)具有共同抗原表位,存在交叉反应性。正常值为:抗 RNP 抗体阴性。

【临床意义】 抗 RNP(U1RNP)抗体在混合性结缔组织病(MCTD)患者中阳性率最高,几乎见于所有的 MCTD 患者,阳性率>95%。出现高效价(滴度)的抗 nRNP 抗体(尤其是抗 70kD U1RNP 抗体),且无其他特异性的抗核抗体,是诊断 MCTD 的重要血清学依据。抗 RNP(U1RNP)抗体可在多种风湿病中出现,并不具有诊断特异性。其他结缔组织病中阳性率分别为:SLE(30% ~ 40%),SS(14%),PSS(12%),PM/DM(15%)。在抗 RNP(U1RNP)抗体阳性的 MCTD 或 SLE 患者中,常与肌炎、食管蠕动功能低下、雷诺现象、关节痛、指硬化和肺脏的间质性改变等临床症状密切相关,且此抗体阳性的患者肾炎的发病率极低。

## (三) 抗 SSA 抗体

抗 SSA 抗体又称抗干燥综合征抗原 A 抗体。1969 年, Lark 等首先描述在

SLE 患者中存在 Ro 抗体系统。抗 SSA 抗体的靶抗原属小分子细胞浆核糖核蛋白(scRNP),由细胞浆 Y 族 hYRNAs 包括 hY1、hY2、hY3、hY4、hY5,大小从 80 到 112 个碱基不等。靶抗原多种蛋白组织中,最重要的是 52kD 和 60kD 两种蛋白。SSA 抗原在促使 RNA 翻译活性分子的过程中起作用,可能参与了转录的调控过程。抗 SSA 抗体的靶抗原主要位于细胞核中,但在细胞浆中也可发现。抗 SSA 抗体检测对原发性 SS 及其他 CTD 的诊断和鉴别诊断有重要帮助。

【检测方法】 抗 SSA 抗体检测传统方法为双向免疫扩散法(DID),其他检测方法包括:ELISA、IB、条带(斑点)印迹法等。传统的 ID 检测抗 SSA 抗体敏感性低,如在 SS 中的阳性率为 40% ~ 60%;而采用 ELISA 检测,较 ID 更敏感,在 SS 中的阳性率为 90% ~ 95%。北京协和医院检测抗 SSA 抗体采用 ID、IB。IB 检测抗 SSA 抗体显色区带出现在分子量为 52kD 和 60kD。正常值为:抗 SSA 抗体阴性。

【临床意义】 抗 SSA 抗体主要见于原发性 SS,阳性率达 40% ~ 95%,不同的检测方法对敏感性影响很大。抗 SSA 抗体也可见于 SLE(20% ~ 60%)、RA(3% ~ 10%)、系统性硬化病(SSc,24%)、PBC(20%)及 PM 等,偶见于慢性活动性肝炎(CAH)。抗 SSA 抗体能直接参与组织的病理损害,特别是皮肤的损害,可引起亚急性皮肤型狼疮(SCLE)的皮损,抗体阳性率 70% ~ 90%;与 SLE 的广泛光过敏皮炎症状也相关;IgG 类抗体通过胎盘进入胎儿后,可引起新生儿狼疮综合征(NLE),抗体的阳性率>90%;与胎儿的传导系统结合,可造成先天性心脏传导阻滞;此外还与 SS、SLE 肾脏及关节损害、补体 C2/C4 缺乏密切相关。抗 SSA 两种蛋白(52kD 和 60kD)的抗体均可见于 SS 及 SLE。但单独出现抗 52kD 抗体更多见于 SS 中,而只出现抗 60kD 抗体,则更多见于 SLE,尤其是 SCLE。

#### (四) 抗 SSB 抗体

抗 SSB 抗体又称抗 La 抗体(anti-La antibodies)、抗干燥综合征抗原 B 抗体和抗 Ha 抗体。抗 SSB 抗体的靶抗原属小分子细胞核核糖核蛋白(snRNP),其 RNA 由 RNA 聚合酶Ⅲ所转录,组成蛋白质分子量为 48kD 的磷酸化蛋白。靶抗原生物作用可能与 RNA 聚合酶Ⅲ有密切关系,可作用该酶转录的终止因子,能与 RNA 聚合酶Ⅲ转录所合成的 RNA 结合。靶抗原主要位于细胞核,仅 10% 的抗原也发现于细胞浆。抗 SSB 抗体可与分子量为 48kD、47kD、45kD 的三种蛋白多肽反应,但 48kD 更具特异性。抗 SSB 抗体检测对原发性 SS 及其他 CTD 的诊断和鉴别诊断有重要帮助。

【检测方法】 抗 SSB 抗体检测传统方法为双向免疫扩散法(DID),其他检测方法包括:ELISA、IB、条带(斑点)印迹法等。传统的 ID 检测抗 SSB 抗体敏感性低,如在 SS 中的阳性率为 40% ~ 60%;而采用 ELISA 检测,较 ID 更敏感。北京协和医院检测抗 SSB 抗体采用 ID、IB。IB 检测抗 SSA 抗体显色区带出现在分

子量为45kD、47kD、48kD。正常值为:抗SSB抗体阴性。

【临床意义】 抗SSB抗体对诊断SS具有高度特异性,是SS的血清特异性抗体,原发性SS阳性率为65%~85%。抗SSA抗体和抗SSB抗体常常同时出现,抗SSB抗体较抗SSA抗体诊断SS更为特异。抗SSB抗体仅在少数SLE患者中出现,阳性率为10%~15%,且大多为SLE合并SS(继发性SS)。同抗SSA抗体一样,抗SSB抗体亦可引起新生儿狼疮综合征(NLE),可造成先天性心脏传导阻滞。在其他自身免疫性疾病中如出现抗SSB抗体,患者常伴有继发性干燥综合征,唾液腺、唇腺活检可见有大量淋巴细胞浸润。SS中的抗SSA抗体和抗SSB抗体除用于临床疾病的诊断与鉴别诊断外,还可作为SS的预后参考。在临床上常与血管炎、淋巴结肿大、紫癜、高丙种球蛋白血症、严重的唾液腺功能障碍、腮腺肿胀、出现高滴度的类风湿因子、白细胞减少症、光过敏和皮损等临床症状相关。

### (五) 抗核糖体P蛋白抗体(抗rRNP抗体)

抗核糖体抗体(anti-ribosomal antibodies)又称抗rRNP抗体(anti-ribosomal RNP antibodies)、抗核糖体P蛋白(anti-ribosomal P protein antibodies)。1985年Elkon及Francoeur等分别首次报道该自身抗体。抗rRNP抗体的靶抗原为细胞浆中60S核糖体大亚基上P0(38kD)、P1(19kD)和P2(17kD)三个磷酸化蛋白,富含丙氨酸,有别于U1RNP。靶抗原位于核糖体大亚基的基部(stalk),此部位亦是鸟苷三磷酸酶(GTPase)结构区。靶抗原(P1和P2)参与了蛋白合成和GTP酶的激活。核糖体最初产生于核仁,以后转送释放到胞浆中,由此构成了抗rRNP抗体的特征性荧光染色模型(胞浆及核仁荧光模型)。抗rRNP抗体为SLE特异性自身抗体,该抗体对SLE的诊断有重要帮助。

【检测方法】 抗rRNP抗体临床常规检测方法为ELISA、ID、IB等,其他检测方法包括RIA、IP法等。目前国内临床常规检测抗rRNP抗体多应用IB或ID。IB检测抗rRNP抗体阳性,显色区带出现在分子量为38kD、16.5kD(16kD)、15kD的蛋白多肽条带上。北京协和医院检测抗rRNP抗体采用ID和IB。正常值为:抗rRNP抗体阴性。

【临床意义】 抗rRNP抗体为SLE的血清高度特异性抗体,阳性率在10%~40%左右。抗rRNP抗体存在种族差异,不同的种族的SLE患者抗rRNP抗体阳性率不同。马来西亚中国人为38%,英国人为13%,非洲-加勒比人为20%。SLE患者出现抗rRNP抗体与中枢神经系统、肝脏或肾脏受累相关。抗rRNP抗体常在SLE活动期中存在,有时不会随病情的缓解立即消失,可持续1~2年后才转为阴性。抗rRNP抗体更多出现在有严重精神病表现,特别是抑郁症的狼疮患者中。虽然文献中有一些争论,但在行为异常发作时,抗rRNP抗体滴度的升高对狼疮精神病(狼疮脑病)的诊断有一定的提示作用。具有脑炎和精