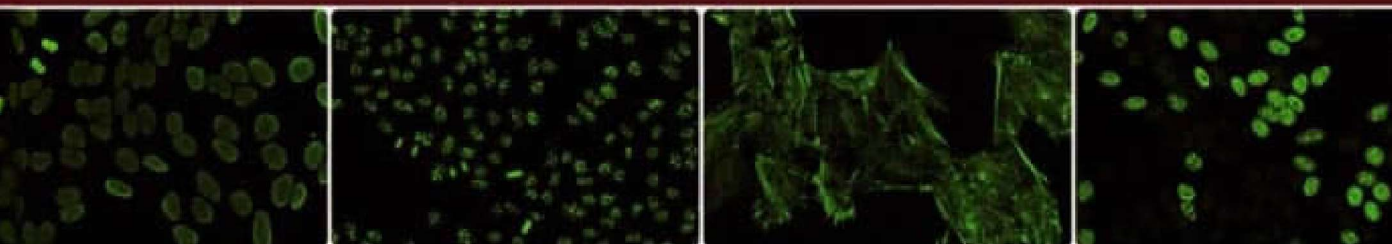


FLUORESCENCE
PATTERNS OF ANTINUCLEAR ANTIBODY
ATLAS AND CASE INTERPRETATION

抗核抗体荧光核型 图谱及病例判读



主编


郑冰 吕良敬 李敏

副主编

胡朝军 周仁芳 杨滨 赵高阳 戴颖欣

主审

关明 范列英 彭奕冰 张洁

 上海科学技术出版社

抗核抗体荧光核型 图谱及病例判读

FLUORESCENCE PATTERNS
OF ANTINUCLEAR ANTIBODY: ATLAS AND
CASE INTERPRETATION

主编

郑冰 吕良敬 李敏

副主编

胡朝军 周仁芳 杨滨 赵高阳 戴颖欣

主审

关明 范列英 彭奕冰 张洁



上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

抗核抗体荧光核型图谱及病例判读 / 郑冰, 吕良敬,
李敏主编. -- 上海 : 上海科学技术出版社, 2021. 5
ISBN 978-7-5478-5319-1

I. ①抗… II. ①郑… ②吕… ③李… III. ①自身抗
体—免疫荧光法—应用—自身免疫病—诊断 IV.
①R593.204

中国版本图书馆CIP数据核字(2021)第063756号

抗核抗体荧光核型图谱及病例判读

主编 郑冰 吕良敬 李敏

上海世纪出版(集团)有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社
(上海钦州南路71号 邮政编码200235 www. sstp. cn)

印刷

开本 787×1092 1/16 印张 24.5

字数 550千字

2021年5月第1版 2021年5月第1次印刷

ISBN 978-7-5478-5319-1/R·2295

定价: 198.00元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题, 请向工厂联系调换

内容提要

自身免疫病作为继心血管疾病和癌症后威胁人类健康的第三大杀手，已被列为《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006—2020年）》中要重点攻克的一类重大疾病之一。自身免疫病的发生同自身抗体的产生密切相关，自身抗体的实验室检查对自身免疫病的诊断尤为重要。间接免疫荧光法检测抗核抗体（ANA）是美国风湿病学会（ACR）、欧洲自身免疫标准化促进会（EASI）等专业学会推荐的参考方法，也是自身免疫病相关自身抗体筛查的金标准。本书立足于临床实践，由全国各地从事本专业的临床一线实验室人员和临床医师共同编写，旨在加强临床医师对各类荧光核型的理解及解读，并更好地将该方法应用于临床实践。

本书共五章，系统地介绍了抗核抗体及其检测方法、研究进展；重点介绍了抗核抗体荧光核型国际共识（ICAP）定义的30种荧光核型，对每种核型的荧光特征及其相应靶抗原的生物学功能、临床意义和检测方法进行详细阐述。本书根据ANA核型的复杂程度将图谱分为基础级和疑难级，并以荧光核型图谱结合临床病例的形式呈现；每个病例均从实验室检查结果、临床表现、核型判读等方面进行解析，对初学者乃至有一定经验的核型判读人员都有很好的借鉴价值。

本书适用于临床医师，尤其是一线实验室检测人员、从事自身免疫病诊治的临床医师，是一本非常实用的工具书。

编写人员名单

主编 郑冰 · 上海交通大学医学院附属仁济医院
吕良敬 · 上海交通大学医学院附属仁济医院
李敏 · 上海交通大学医学院附属仁济医院

副主编 胡朝军 · 北京协和医院
周仁芳 · 温州医科大学附属温岭医院
杨滨 · 四川大学华西医院
赵高阳 · 辽宁中医药大学附属医院
戴颖欣 · 上海交通大学医学院附属仁济医院

主审 关明 · 复旦大学附属华山医院
范列英 · 同济大学附属东方医院
彭奕冰 · 上海交通大学医学院附属瑞金医院
张洁 · 上海交通大学医学院附属仁济医院

编委 (按姓氏笔画排序)

王静 · 内蒙古医科大学附属医院
王之青 · 上海交通大学医学院附属仁济医院
王铮铮 · 中国科学院大学宁波华美医院

- 宁明哲 · 南京大学医学院附属鼓楼医院
- 刘 灿 · 福建医科大学附属第一医院
- 刘治娟 · 西藏自治区人民医院
- 孙笑笑 · 江南大学附属医院
- 闫惠萍 · 首都医科大学附属北京佑安医院
- 朱 静 · 四川省人民医院
- 何 敏 · 广东省中医院
- 李晓军 · 中国人民解放军东部战区总医院
- 李恩灵 · 上海交通大学医学院附属仁济医院
- 张 华 · 贵州省人民医院
- 吴丽娜 · 中国医科大学附属盛京医院
- 应丽娜 · 宁波市第六医院
- 金卫东 · 浙江省人民医院
- 武丽君 · 新疆维吾尔自治区人民医院
- 罗 静 · 山西医科大学第二医院
- 帖彦清 · 河北省人民医院
- 胡志东 · 天津医科大学总医院
- 贾汝琳 · 北京大学人民医院
- 崔丽艳 · 北京大学第三医院
- 彭清林 · 中日友好医院
- 董凌莉 · 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 彭道荣 · 西京医院

主编简介



郑冰·医学博士，副主任技师，硕士研究生导师。任上海交通大学医学院附属仁济医院检验科自身免疫组负责人。美国佛罗里达大学访问学者。2020年担任“抗核抗体荧光核型国际共识(ICAP)中文网站”项目负责人及ICAP中文翻译团队负责人(coordinator)。研究方向为自身抗体在自身免疫病发病机制中的作用及相关实验室检测。已发表文章20余篇,其中以第一作者或通讯作者发表SCI论著8篇。

学术任职:中国中西医结合检验医学专业青年委员会副主委,中国麻风防治协会皮肤性病检验与诊断分会青年委员会副主任委员,ICAP中文翻译团队负责人。



吕良敬·医学博士,主任医师,博士研究生导师。任上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科副主任。美国Cedars Sinai医学中心访问学者。研究方向为系统性红斑狼疮和类风湿关节炎等重大风湿病精准化预防、诊断、治疗、管理策略。近年来发表论文150余篇,参编国内外指南5部(执笔2部),培养多名研究生。

学术任职:国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项首席科学家,上海市风湿病研究所副所长,上海医师协会风湿病分会副会长,中国医师协会风湿病分会常委。



李敏·医学博士,研究员,博士研究生导师。任上海交通大学医学院附属仁济医院检验科主任。研究方向为感染性疾病快速诊断、临床基础和转化。先后在*Nat Med*、*Cell Host Microbe*等国际专业SCI期刊发表论著80多篇。

学术任职:中华医学会检验医学分会青年委员会副主任委员,上海市医学会检验医学专科分会副主任委员,上海市微生物学会常务理事兼秘书。

副主编简介



胡朝军·医学博士，副研究员。任职于北京协和医院风湿免疫科。美国 Johns Hopkins University 访问学者。研究方向为自身免疫性疾病临床实验诊断检测技术标准化及发病机制。为多部自身抗体相关专家共识第一执笔者。主编《ANCA 间接免疫荧光图谱判读解析》，副主编《自身抗体免疫荧光图谱》等专著 7 部，在国内外专业杂志发表研究论文 140 余篇，其中以第一作者、共同第一作者和通讯作者发表论文 60 余篇（SCI 论文 30 篇）。

学术任职：中国医师协会风湿免疫科医师分会第一届自身抗体检测专业委员会副主任委员兼秘书长，中国中西医结合学会第一届检验医学专业委员会免疫性疾病学术委员会青年委员会副主任委员。



周仁芳·医学硕士，主任技师。任温州医科大学附属温岭医院检验科主任。研究方向为自身免疫性疾病的实验诊断技术标准化和临床研究。《抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识》《抗核抗体检测的临床应用专家共识》《抗中性粒细胞胞浆检测的临床应用专家共识》的主要执笔者。副主编专著 2 部、参编专著 3 部。

学术任职：中国医师协会检验医师分会自身免疫性疾病检验医学专业委员会委员，中国中西医结合学会检验医学专业委员会免疫性疾病学术委员会第一届委员兼青年副主任委员，浙江省检验医学分会临床免疫检验学组委员。



杨滨·医学博士，副教授，硕士生导师。为四川大学华西医院实验医学科自身免疫组负责人。美国西北大学访问学者。研究方向为自身免疫性疾病的细胞免疫及分子调节机制。已发表文章 30 篇，其中以第一作者或通讯作者发表 SCI 论著 16 篇。

学术任职：中国医师协会风湿免疫医师分会自身抗体专业委员会委员。



赵高阳·医学硕士,主任技师。任辽宁中医药大学附属医院临床检验中心副主任,检验科ISO15189质量负责人。主要从事自身免疫疾病实验室研究工作。近年来发表论文20余篇,参编教材及论著4部。

学术任职:中国中西医结合学会检验医学专业委员会免疫性疾病实验诊断专家委员会常务委员,辽宁省中西医结合学会检验医学专业委员会常务委员。



戴颖欣·医学硕士,检验技师。任职于上海交通大学医学院附属仁济医院检验科。“ICAP中文网站”翻译团队成员。研究方向为自身抗体在自身免疫病实验室诊断中的应用和相关机制。已发表文章10余篇,其中以第一作者或共同第一作者发表SCI论著5篇。

主审简介



关明·医学博士，博士研究生导师。任复旦大学附属华山医院中心实验室主任、华山医院检验医学科主任。美国NIH博士后。研究方向为临床分子生物学检验，以及肿瘤转移和浸润的机制。以第一或通讯作者发表SCI文章60多篇。荣获上海市优秀学术带头人、上海市领军人才、上海市医务青年管理十杰等荣誉称号。

学术任职：中华医学会检验医学分会常委兼秘书长，上海医学会检验医学分会主任委员，国家自然科学基金委员会重点项目二审专家。



范列英·医学博士，主任医师，博士研究生导师。任同济大学附属东方医院检验科主任。研究方向为自身免疫病、心血管病实验室诊断与发病机制。荣获上海市优秀学术带头人、上海市“十佳医技工作者”，获省部级科技进步奖二等、三等奖5项。

学术任职：中华医学会检验医学分会委员，中国医师协会检验医师分会委员，上海市医学会检验医学分会副主任委员、副会长，上海市临床检验质量控制中心专家委员。



彭奕冰·医学博士，主任技师，博士研究生导师。任上海交通大学附属瑞金医院检验科副主任，上海交通大学医学院检验系副主任。研究方向为自身免疫病实验室诊断、酵母菌及艰难梭菌的感染与耐药。近五年以第一或通讯作者在SCI杂志发表论文20余篇。

学术任职：现任中国女医师协会第一届检验医学专业委员会常委，上海市医学会检验医学专科分会免疫学组副组长。



张洁·医学硕士，副主任技师。任上海交通大学医学院附属仁济医院检验科副主任、质量主管。主要从事临床生化及质谱检验相关工作。以第一作者和通讯作者发表中英文论文20余篇。参编专著1部并任副主编。

学术任职：上海市医学会检验学会质谱学组副组长。

序 一

自身免疫病是由于自身抗原免疫耐受紊乱、人体免疫系统错误地攻击自身成分而导致机体损害的一系列疾病，其本质上是一种免疫失衡和混乱。患者血液中高效价的自身抗体既是自身免疫病的特征，亦是临床对疾病筛查和确诊的重要依据。在美国风湿病学会（ACR）和欧洲抗风湿病联盟（EULAR）推出的自身免疫病分类及诊断标准中，都将自身抗体纳入，且占据较高的分值。我国临床专业委员会在参照国际指南的前提下，结合我国实际国情，制订了我国自身免疫病诊疗的共识与指南。

在20世纪50年代以前，科学家们普遍认为，人体无法产生针对自身的抗体，这个概念被称为horror autotoxicus/the fear of self-toxicity，由诺贝尔奖获得者Paul Ehrlich在19世纪提出。这一概念维持了半个世纪之后，Noel Rose将此推翻，即认为人体可以产生针对自身的抗体。自1957年发现抗核抗体（ANA）以来，大量的自身抗体陆续被发现并广泛应用于临床实践。在ANA的检测中，间接免疫荧光法具有其独特的优势，为临床医师的诊断提供了强大的实验室依据。

本书的编写立足于临床实践，参与编写人员均为全国各地从事本专业临床一线的实验室人员和临床医师。首先，本书详细描述了抗核抗体荧光核型国际共识（ICAP）中各荧光核型的判读特点，并提供了每种荧光核型相应的主要靶抗原，从生物学功能、临床意义及不同检测方法等方面对其进行阐述。这些内容对于加强一线临床医师对各类荧光核型的理解及解读具有实际指导意义。其次，荧光图谱结合病例的形式使得本书的内容更加丰富，书中病例均来自日常临床工作，每个病例均从实验室检查结果、临床表现、核型判读等方面进行解析，旨在以图文并茂的形式全方位、多角度地呈现每一个病例。

本书编者秉承更好地为患者服务的理念，致力于将实验室检测更好地应用于临床对疾病的辅助诊断。本书不仅对于一线实验室检测人员来说是一本内容丰富的参考书，对于从事自身免疫病诊治的一线临床医师而言也是非常实用的工具书。最后，希望随着研究的不断深



入,实验室检测人员和临床医师可以通力协作,发现更多荧光核型的相关靶抗原及临床意义,进一步推动自身免疫病的精准诊疗。

沈 南

上海交通大学医学院附属仁济医院

2021年1月

序 二

自身免疫病在全球的发病率约为0.09%，且整体发病率呈逐年上升趋势。自身免疫病作为继心血管疾病和癌症之后威胁人类健康的第三大杀手，已被列为《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006—2020年）》中要重点攻关的十类重大疾病之一。自身免疫病的实验室检查对自身免疫病的诊断和与其他疾病的鉴别诊断至关重要，为临床诊治方案的确定提供依据，同时可以辅助评价治疗效果、了解疾病分期和进行预后评估。自身免疫病的发生同自身抗体的产生密切相关，因此自身抗体的实验室检查对自身免疫病的诊断尤为重要。

在这些自身抗体中有一类被称为抗核抗体(ANA)，其对自身免疫病有很高的诊断敏感性，被认为是此类疾病的首选筛查项目。自身免疫病的病程一般较长，发作与缓解交替出现，因此及时准确检测ANA，可对早期诊断和疗效评价等起辅助作用。国际上公认的ANA检测的参考方法是以HEp-2细胞为基质的间接免疫荧光法。抗核抗体荧光核型国际共识(ICAP)，根据其荧光特点将其分为30种荧光核型。当然，随着临床研究不断发展，有诊断价值的荧光核型还会不断增加。

目前国内许多医院均已经开展了ANA的检测，但国内抗核抗体检测荧光图谱类图书少，而荧光图谱结合病例形式的参考书更是缺乏，尤其对于基层实验室来说，由于学习资料相当有限，限制了抗核抗体规范化检测的整体发展。本书抗核抗体集国内本领域资深专家集体智慧，系统地介绍了抗核抗体概述、检测方法及研究进展；重点介绍了ICAP所定义的30种荧光核型，对每种荧光核型的特点进行了详细描述，并采用不同品牌试剂展示同一种荧光核型，旨在对每种核型进行全方位、多角度的呈现。本书的最大亮点是对206个病例的实验室检测结果、临床诊断及荧光核型进行了系统的整理，以真实病例结合荧光图谱的形式展现了不同核型相关不同靶抗原及不同疾病的特点，为临床和实验室沟通提供了更加丰富的参考资料。

检验医学一直致力于医学实验室全面实现标准化、规范化、国际化的质量管理，之前我们在检验项目的数字化结果标准化方面做了较多的工作，而本书更是对核型检验的标准化工作



的总结,标志着上海医学检验界在自身免疫检测的规范化方面又迈进了一大步,值得庆贺。

最后,诚挚地感谢参与本书撰写及校稿的所有专家,以及参与编辑工作人员的辛勤付出和卓越贡献。

关 明
复旦大学附属华山医院
2021年1月

前 言

间接免疫荧光法检测抗核抗体(ANA)是美国风湿病学会(ACR)、欧洲自身免疫标准化促进会(EASI)等专业学会推荐的参考方法,也是系统性自身免疫病(SARD)相关自身抗体检测的金标准。以HEp-2细胞为底物的间接免疫荧光法(HEp-2 IFA)检测结果包括抗体滴度和荧光核型,对抗体滴度或荧光强度进行评估可确定抗体水平,而荧光核型不仅能为后续特异性靶抗原检测提供指导,还因其与各种疾病的相关性而对临床诊疗具有重要意义。

ANA荧光核型的判读具有相当的难度且判读过程存在一定主观性,因此实验室核型判读人员需要具备扎实的理论基础和丰富的判读经验。此外,实验室检测人员熟悉不同荧光核型对应的靶抗原及其与疾病的关系,对于检验报告的准确发放和临床沟通也至关重要。目前,ANA荧光核型国际共识(ICAP)命名并定义了30种荧光核型。2018年,中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会发布了《抗核抗体检测的临床应用专家共识》,其中不仅明确了HEp-2 IFA为ANA检测的参考方法,还结合国内ANA检测的实践经验,定义了13种必报荧光核型和15种选报荧光核型。ANA荧光核型判读的逐步标准化和规范化,对基于HEp-2 IFA的SARD筛查具有重要意义,同时也对实验室检测人员提出了更高的要求。

目前,国内基于HEp-2 IFA的自身抗体检测专业图谱类参考书较少,按照ICAP标准进行编写的荧光图谱更是稀缺。为了满足临床医师和实验室检测人员不断发展的专业需求,上海交通大学医学院附属仁济医院检验科自身抗体检测组于2017年开始进行图谱筹备工作,历时3年,建立了完善的ANA荧光核型血清样本库及图片库。2020年,在与国内自身抗体实验室检测领域及临床风湿免疫科的多位专家商讨后启动了本书的编写工作,并经多位专家、同行反复修改讨论最终定稿。

《抗核抗体荧光核型图谱及病例判读》以ICAP定义的30种荧光核型为标准,对每种核型的荧光特征,相应靶抗原的生物学功能、临床意义和检测方法进行了详细阐述。针对这部分

内容,特别考虑到如下问题:①不同品牌HEp-2细胞荧光核型特征可能略有差异;②不同自身抗体商品化试剂盒因方法学不同、包被的抗原来源不同(天然纯化/重组)和重组蛋白片段不同等因素,可能存在检测结果差异。因此,本书纳入了国内自身抗体实验室较常用的商品化试剂,并且在特异性抗体检测部分,列举了试剂盒具体包被的抗原成分。此外,根据核型的复杂程度将图谱分为基础级和疑难级,并以荧光核型图谱结合临床病例的形式呈现。每个病例包含简要的实验室检测结果、临床诊断/表现、核型判读结果和判读说明等内容,对初学者乃至有一定经验的核型判读人员都有很好的参考价值。当然,本书稿件虽历经数次修改,但难免存在错误及不足之处,敬请同行和广大读者批评指正。

在此,感谢所有在本书编写过程中给予指导和帮助的专家、同行。感谢上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科和检验科全体同仁的大力支持。感谢上海交通大学医学院附属仁济医院检验科自身抗体检测组所有人员的辛勤付出。借此机会,代表编写组全体专家谨向自身抗体检测领域所有前辈、临床一线医师及实验室检测人员致以诚挚的敬意和衷心的感谢。

由衷希望《抗核抗体荧光核型图谱及病例判读》一书有助于进一步规范抗核抗体间接免疫荧光法核型的判读,同时帮助实验室检测人员和临床医师深入理解荧光核型对疾病诊疗的重要意义。相信随着科学技术不断进步,间接免疫荧光法检测抗核抗体联合其他特异性靶抗原检测,必将显著提升临床自身免疫病的精准诊疗能力。

郑 冰

上海交通大学附属仁济医院

2021年1月

目 录

第一章
抗核抗体概述 / 001

第一节·抗核抗体定义及分类 / 002

- 一、抗核抗体定义 / 002
- 二、抗核抗体谱的分类 / 002

第二节·抗核抗体常用检测方法 / 003

- 一、间接免疫荧光法 / 003
- 二、线性免疫印迹法 / 007
- 三、化学发光免疫分析法 / 009
- 四、可寻址激光珠免疫分析法 / 009
- 五、数码液相芯片技术 / 011
- 六、酶联免疫吸附试验 / 012

第三节·不同自身抗体谱检测的临床意义 / 014

- 一、抗核抗体谱 / 014
- 二、自身免疫性肝病抗体谱 / 014
- 三、系统性硬化症抗体谱 / 015
- 四、肌炎抗体谱 / 015