

自身抗体检测在自身免疫病中的 临床应用专家建议

中国免疫学会临床免疫分会

自身抗体检测是自身免疫病诊治中的重要工具,随着早期诊断、规范化治疗的开展,自身抗体检测在疾病诊断、监测及预后评估中发挥的作用也日益受到重视。但是,由于目前自身抗体检测缺乏统一的标准化检验方法,加上工作条件、传统诊疗习惯、结果判读以及医疗保险限制等因素的影响,导致自身抗体检测在临床应用上存在着不统一、不规范现象。因此,制定适合我国国情的临床应用建议十分必要,可为广大临床医师和检验医师提供参考。

《自身抗体检测在自身免疫病中的临床应用专家建议》(以下简称《建议》)形成分 3 步进行。首先由来自全国大型教学医院风湿免疫科医师通过检索国内外文献并结合中国实际情况起草《建议》草案,然后将该草案提交由风湿免疫科、检验科、消化科、血液科、神经内科等组成的专家组讨论,补充和提出修改意见,修改后的草案再次由起草成员讨论,形成初步建议,并对每项建议条目进行解读。最后提交由中国免疫学会临床免疫分会专家进行投票评分(Delphi 评分,分值 0~10 分,0 分表示完全不赞同,10 分表示完全赞同),计算所有专家打分的 $\bar{x} \pm s$ 作为每条建议的专家认可度。《建议》包括 13 条,每一条都附有基于 GRADE 法^[1]的证据分级、证据质量和专家认可度及其 95% 可信区间(95%CI)。

1 自身免疫病概述

自身免疫病是由于免疫功能紊乱,机体产生针对自身抗原的病理性免疫应答反应而引起器官或系统损伤的一类疾病。根据临床表现和病变累及的范围,自身免疫病可以分为系统性和器官特异性,前者以 SLE、SSc、RA、APS 等为代表;后者包括自身免疫性肝炎(AIH)、PBC、自身免疫性甲状腺炎、胰岛素依赖性糖尿病等。自身免疫病的发病机制尚不完全清楚,目前认为是遗传易感个体在环境因素如感染、紫

外线、肿瘤及药物等多种因素共同作用下发生。自身免疫病通常伴随免疫系统功能紊乱、自身反应性 T 细胞、B 细胞的活化和自身抗体、炎性因子的产生。由于自身抗体的产生是自身免疫病的基本特征之一,因而,自身抗体本身就成为大多数自身免疫病的血清学标记物。

2 自身抗体的分类、临床意义和检测方法

2.1 系统性自身免疫病相关自身抗体

2.1.1 ANA: ANA 是一组将自身真核细胞的各种成分脱氧核糖核蛋白、DNA、可提取核抗原和 RNA 等作为靶抗原的自身抗体的总称,是自身免疫病最重要的诊断指标之一。ANA 的检测方法很多,目前间接免疫荧光法(IIF)仍然是 ANA 检测首选方法。ANA 阳性提示体内存在一种或多种自身抗体,应结合其他临床资料判定其意义。

2.1.2 抗 ENA 抗体谱: ANA 的靶抗原众多,采用盐析法从细胞核中提取出来,且不含 DNA 的一类抗原统称为 ENA。临床常用抗 ENA 抗体主要包括抗 Sm、U₁-RNP、SSA、SSB、Jo-1、Scl-70 和核糖体 P 蛋白抗体等^[2]。抗 U₁-RNP 抗体可在多种风湿性疾病出现,但高滴度抗 U₁-RNP 抗体对 MCTD 有诊断意义。抗 Sm 抗体是 SLE 高度特异性的血清学标记物^[3],在一些检测方法中常与抗 U₁-RNP 抗体相伴出现,目前由于重组抗原的应用,可以出现单独抗 Sm 抗体阳性。抗 SSA 抗体和(或)抗 SSB 抗体阳性是诊断 SS 的血清学标准。抗 SSA 抗体的靶抗原由相对分子质量为 60 000 和 52 000 的 2 种蛋白质组成,抗 SSA-52 000 可出现在多种自身免疫病中,一般不作为诊断依据;抗 SSA-60 000 抗体与 SS 密切相关。抗 SSB 抗体是 SS 的特异性抗体。抗 Scl-70 抗体是 SSc 分类标准中的血清学标记物,与预后不良、肺纤维化、心脏病变有关。抗着丝粒蛋白(CENP)抗体是局限型 SSc 特异性的血清学标记物,提示预后良好。抗 Jo-1 抗体属于抗氨基酸 tRNA 合成酶抗体群,在 DM 或 PM 患者中

的阳性率约为 25%~30%，该自身抗体群还包括抗 PL-7、PL-12、EJ 等。抗 Mi-2 抗体几乎只出现于 DM 患者，阳性率约为 20%。抗 PM-1 抗体是 PM 较特异的自身抗体，在 PM 患者中阳性率约为 13%。目前，这些自身抗体的常用检测方法是 ELISA 和免疫印迹法。

2.1.3 抗 dsDNA 抗体:该自身抗体对诊断 SLE 有较高的特异性(95%)，是 SLE 分类标准之一^[3]。其抗体滴度在多数 SLE 患者中与病情活动程度相关，可作为治疗监测和预后评价的指标，并与 SLE 患者的肾损害相关^[4]。目前公认的检测方法为 IIF、放射免疫法(Farr 法)和 ELISA 法。

2.1.4 抗核小体抗体 (AnuA):AnuA 可出现于 SLE 的早期，并且敏感性、特异性均较高。在 SLE 患者中阳性率为 50%~90%，特异性>90%^[5]。常用的检测方法为 ELISA。

2.1.5 抗 C1q 抗体:抗 C1q 抗体除与低补体血症荨麻疹性血管炎、RA 等相关外，与 SLE 患者并发 LN 及其活动性也密切相关^[6]。常用的检测方法是 ELISA。

2.1.6 抗磷脂抗体谱:抗磷脂抗体谱主要包括狼疮抗凝物(LA)、抗心磷脂(CL)抗体、抗 β_2 糖蛋白 I (β_2 GP I) 抗体、抗凝血酶原(PT)抗体和抗磷脂酰丝氨酸(PS)抗体等，在我国 SLE 患者中检出率约为 20%~30%，是 SLE 预后不良的重要标志^[7]。检测 LA 或抗 CL-IgG/IgM 或抗 β_2 GP I -IgG/IgM 是诊断 APS 的血清学标准。LA 通过体外凝血时间来定性测定，其他抗体常通过 ELISA 的方法进行定量检测。

2.1.7 ANCA:ANCA 的靶抗原十余种，与临床最相关的是蛋白酶 3(PR3)和髓过氧化物酶(MPO)，两者与 ANCA 相关血管炎，即肉芽肿性多血管炎(GPA)、嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)、显微镜下多血管炎(MPA)，以及这些疾病的肾脏表现密切相关^[8]。IIF 和 ELISA 联合应用是检测 ANCA 的最佳方法。

2.1.8 抗内皮细胞抗体(AECA):AECA 与血管炎和多种风湿病中的血管内皮损伤有关，如白塞病、肉芽肿性多血管炎、SLE、SSc、过敏性紫癜肾炎(HSPN)等。抗体滴度与病情活动性具有相关性。目前检测 AECA 常用的方法是 ELISA 和 IIF。

2.1.9 RF:IgM-RF 是 RF 主要类型，在 RA 患者中的阳性率为 70%~90%，是 2010 年 ACR/EULAR 颁布的 RA 分类标准中的血清学检测项目之一^[9]。另外，IgA-RF 和 IgG-RF 对 RA 的诊断也可能有一定提示

意义。免疫比浊法、ELISA 和化学发光法是目前常用的 RF 定量检测方法。除 RA 外，RF 也可见于其他自身免疫病、多种感染以及肿瘤性疾病等。

2.1.10 抗瓜氨酸化蛋白/肽抗体 (ACPA):ACPA 是一组对 RA 高度特异的自身抗体。AKA/APF 属于抗丝聚蛋白抗体(AFA)群，可出现在 RA 早期，同时与 RA 病情活动性指标呈正相关，目前常用检测方法为 IIF。抗 CCP 抗体是 RA 最新的分类标准中的血清学检测项目之一，敏感性、特异性均较好^[10]。抗瓜氨酸化波形蛋白抗体对 RA 也有一定的诊断价值。目前，抗 CCP 抗体和抗瓜氨酸化波形蛋白抗体检测的最常用方法是 ELISA。

2.2 自身免疫性肝病相关自身抗体

2.2.1 AIH 和 PBC 相关 ANA 谱:ANA 在 AIH 患者中阳性率可高达 70%~80%，是疾病诊断评分的指标之一，但是缺乏疾病特异性。PBC 患者 ANA 阳性率为 50%左右，在抗线粒体抗体(AMA)阴性 PBC 患者中的阳性率可达 85%^[11]。抗 Sp100 抗体和抗 PML 抗体在 PBC 患者中的阳性率分别可达 30%和 20%。抗 gp210 抗体和抗 p62 抗体在 PBC 患者中的阳性率分别是 17%~35%和 20%~30%，是 PBC 高度特异性的标记物(特异性>95%)。

2.2.2 AIH-1 型和 AIH-2 型相关的自身抗体:抗平滑肌抗体(ASMA)和 ANA 与 AIH-1 型相对应。IIF 是检测 ASMA 获得最佳特异性和敏感度的方法。抗肝肾微粒体-1(LKM-1)抗体、抗肝细胞溶质-1(LC-1)抗体用来定义 AIH-2 型，通常用 ELISA 或免疫印迹法来检测。抗可溶性肝抗原/肝-胰腺(SLA/LP)抗体是 AIH 的特异性抗体，一般不作为 AIH 分型依据，可通过 ELISA 或免疫印迹法来检测。

2.2.3 抗线粒体抗体 (AMA):AMA 是 PBC 的标志性抗体，阳性率 90%~95%^[12]。根据靶抗原不同分为 9 个亚类，即 M1~M9，与 PBC 紧密相关的是 M2、M4、M8 和 M9。AMA-M2 是 PBC 特异性和敏感性最强的诊断指标，M4 常与 M2 并存，而 M9 阳性常提示患者处于 PBC 的早期。IIF 法用于 AMA 筛查，区分亚型常用 ELISA 和免疫印迹法。

2.3 中枢神经系统自身免疫病相关抗体

2.3.1 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体:是用来定义“抗 NMDAR 抗体脑炎”的标志性抗体^[13]。此外，抗 NMDAR 抗体可能与 SLE 患者神经精神的异常状况相关。

2.3.2 抗水通道蛋白 4(AQP4)抗体:是视神经脊髓

炎(NMO)的标志性抗体。可用于 NMO 与多发性硬化的鉴别,在 NMO 患者中的敏感性约为 58%~76%,特异性可达 85%~99%^[14]。IIF 或基于靶抗原转染细胞的检测(CBA)是首选检测方法。

2.3.3 其他中枢神经系统疾病相关的自身抗体:抗神经节苷脂抗体与吉兰-巴雷综合征(Guillain Barré syndrome)、多灶性运动神经病、感觉神经病、米-费综合征(Miller-Fisher syndrome)等脱髓鞘外周神经系统病变有关;神经肿瘤抗体如抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Ri 抗体、抗 CV2 抗体等与神经系统副肿瘤综合征密切相关;抗乙酰胆碱受体抗体是重症肌无力确诊的重要参考依据;抗电压门控性钾离子通道(VGKC)复合物抗体、抗电压门控性钙离子通道受体、抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基异噁唑-4-丙酸(AMPA)受体抗体、抗 γ 氨基丁酸-B(GABA_B)受体抗体、抗甘氨酸受体抗体等与边缘性脑炎、脑脊髓炎、小脑性共济失调等中枢神经系统疾病相关。抗髓磷脂碱性蛋白(MBP)抗体、抗髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体等可能与多发性硬化的致病机制有关。

2.4 其他自身抗体

2.4.1 甲状腺相关自身抗体:抗甲状腺球蛋白(TG)和抗甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体是桥本甲状腺炎等自身免疫性甲状腺炎的标志性抗体,也可作为产后甲状腺炎、无痛性格雷夫斯病等甲状腺疾病诊断的参考指标^[15]。抗促甲状腺素(TSH)受体抗体是诊断格雷夫斯病的重要依据,敏感性约为 95%,特异性可达 99%。化学发光免疫测定(CLIA)、Farr 法和 ELISA 是目前检测这些自身抗体的常用方法。

2.4.2 胰腺相关自身抗体:胰岛细胞自身抗体(ICA)、抗胰岛素自身抗体(IAA)、抗谷氨酸脱羧酶 65(GAD65)抗体和抗胰岛瘤抗原-2(IA-2)抗体是诊断 1 型糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)的重要参考指标^[16]。灵长类胰腺冰冻组织切片为基质的 IIF 是检测 ICA 的标准方法,其他 3 种抗体的检测常用 ELISA 和放射性免疫分析。

2.4.3 乳糜泻(CD)相关抗体:抗肌内膜抗体(EMA)、抗组织谷氨酰胺转移酶(tTG)抗体是诊断麸质敏感性肠病或乳糜泻的首选检测项目^[17]。抗去酰胺基麦胶蛋白肽(DGP)抗体检测是乳糜泻相关自身抗体谱的重要补充,尤其适用于 2 岁以下婴幼儿乳糜泻患者。EMA 采用 IIF 检测,抗 tTG 抗体和抗 DGP 抗体的检测方法为 ELISA。

2.4.4 生殖相关自身抗体:抗卵巢抗体与女性的卵

巢功能早衰(POF)和自身免疫性不孕症有关,检测方法有 ELISA 和 IIF。抗精子抗体与男性及女性的不育不孕症有关,这类抗体主要影响配子发育和受精,检测方法有 ELISA、IIF、混合性抗免疫球蛋白反应等。

3 自身抗体检测在自身免疫病中的临床应用专家建议

本《建议》可为广大临床医生和检验医师在日常诊疗实践中拟定检测项目及检测流程时提供参考。自身抗体检测的合理应用有赖于检验医生和临床医生的共同合作。

3.1 《建议》十三条

见表 1。

3.2 《建议》解读

3.2.1 对临床怀疑有自身免疫病的患者建议进行自身抗体的检测:疾病分类或诊断标准中列出的自身抗体应在检测之列。需要结合患者病史、症状、体征及自身抗体水平等对自身免疫病进行诊断及鉴别诊断。

由于自身抗体在自身免疫病的诊断及病情评估中有重要意义,因此建议在临床怀疑有自身免疫病的患者中进行检测,并且在患者治疗过程中,也建议选择复查自身抗体,用于评估疗效及指导治疗。

非自身免疫病患者或少数健康人群在没有自身免疫病临床特征时也可以出现低滴度的自身抗体。因此,这些自身抗体的阳性结果不一定与自身免疫病相关。实验室检测应以临床表现为依据,对没有特异性自身免疫病临床表现的个体不建议进行自身抗体的筛查。生理性自身抗体和自身抗体在疾病前期出现的现象常干扰临床医生对自身抗体临床意义的正确解读。

部分疾病在分类或诊断标准中包括的自身抗体对诊断有重要意义,如 SLE 诊断标准中包括的 ANA、抗 dsDNA 抗体,SS 诊断标准中的 ANA、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体,MCTD 诊断标准中的抗 U₁-RNP 抗体,APS 诊断标准中的抗 CL 抗体、抗 β_2 GP I 抗体、LA 等。因此,在进行诊断及鉴别诊断时,应对相应的这些自身抗体进行检测。由于不同的自身抗体在不同疾病中的敏感性及特异性有所不同,临床医生应在充分了解各种自身抗体临床参考意义的前提下,根据疑诊疾病类型进行选择,并将结果与患者临床特点、其他检查结果相结合,作出合理解释。

3.2.2 自身抗体的检测建议选用国际推荐(或公认)

表 1 自身抗体检测在自身免疫病中的临床应用专家建议

建议及其证据分级和证据质量	专家认可度 $[\bar{x}\pm s(95\%CI)]$
1 对临床怀疑有自身免疫病的患者建议进行自身抗体的检测。疾病分类或诊断标准中列出的自身抗体应在检测之列。需要结合患者病史、症状、体征及自身抗体水平等对自身免疫病进行诊断及鉴别诊断(证据分级: II-2; 证据质量: A)	8.87±1.21 (8.43~9.27)
2 自身抗体的检测建议选用国际推荐(或公认)的检测方法(证据分级: III; 证据质量: B)	8.90±0.97 (8.53~9.27)
3 自身抗体的检测结果建议以定量或半定量方式表达(证据分级: II-2; 证据质量: A)	8.55±1.07 (8.15~8.95)
4 当自身抗体检验结果与临床情况不符时, 建议结合患者性别、年龄、病史及其他实验室指标等特点, 对检验结果作出适当解释及下一步建议(证据分级: III; 证据质量: B)	8.46±1.11 (8.04~8.87)
5 诊断系统性自身免疫病时, ANA 应作为初筛项目之一。当 IIF-ANA 阳性时, 需要对 ANA 特异性自身抗体进行进一步检测(证据分级: II-2; 证据质量: A)	7.93±1.63 (7.32~8.56)
6 ANA 检测建议以 Hep-2 细胞为底物的 IIF 法为首选。IIF-ANA 检测报告中建议注明检测方法、特异性荧光核型和抗体滴度值, 同时指出正常参考区间和临界值(证据分级: II-3; 证据质量: B)	8.50±1.35 (8.00~9.01)
7 抗 dsDNA 抗体检测建议以短膜虫 IIF 或放射免疫法(Farr 法)或 ELISA 方法检测。结合临床需要, 可进行 2 种方法平行检测(证据分级: II-3; 证据质量: B)	7.57±1.60 (6.98~8.17)
8 抗 dsDNA 抗体作为 SLE 疾病活动性的监测指标之一, 应定期进行检测(证据分级: II-2; 证据质量: B)	8.70±1.43 (8.16~9.24)
9 对疑诊为 RA 的患者, 应进行包括 RF、抗 CCP 抗体在内的相关自身抗体的联合检测, 以提高 RA 的早期诊断率(证据分级: II-2; 证据质量: A)	8.82±1.24 (8.36~9.29)
10 诊断 APS 及评估血栓风险时, 建议进行抗 CL 抗体、抗 β_2 GP I、LA 等抗磷脂抗体的联合检测(证据分级: II-2; 证据质量: B)	8.58±1.26 (8.11~9.05)
11 对临床疑诊为 ANCA 相关性血管炎的患者建议进行 ANCA 测定, 并针对抗 PR3 及抗 MPO 特异性抗体进行检测。作为疾病活动性的监测指标之一, 建议对抗 PR3 及 MPO 抗体定期进行定量检测(证据分级: II-2; 证据质量: A)	8.78±1.03 (8.36~9.23)
12 器官特异性自身免疫病如肝脏、中枢神经系统、血液系统、甲状腺等疾病, 进行自身抗体检测有助于与非自身免疫病或非抗体介导的自身免疫病等进行鉴别(证据分级: II-2; 证据质量: A)	8.62±1.28 (8.14~9.10)
13 新自身抗体在自身免疫病诊断及疾病监测中的作用还需要临床验证和探讨, 临床工作中医生应根据患者具体情况合理选用(证据分级: III; 证据质量: A)	9.12±1.00 (8.75~9.50)

的检测方法: 自身抗体检测方法的选择取决于实验室具体条件、试剂价格以及操作者的经验等。自身抗体常用的检测方法包括 IIF、免疫印迹法、ELISA 法、免疫散射比浊法、CLIA 法、免疫胶体金法、乳胶凝集法、放射免疫法、免疫斑点法等。目前, 国内采用的定性检测方法较多, 而国外较多采用定量检测方法。其中部分方法未来可能采用标准化自动化仪器检测, 可能可以减少部分人为操作对结果的影响。

检测方法的敏感性和特异性相互依存的关系, 决定了检测的效能和检测结果的可靠性。当敏感性增高时, 特异性相应降低, 反之亦然。在实际工作中, 应该根据设定的临界值(cut-off)和检测方法本身固有的特性, 合理选择合适的检测方法。如果作为一种筛查试验, 敏感性高的检测方法应作为首选, 并对假阳性的情况加以甄别; 在确认试验中, 应该选取特异性高的检测方法。当同一种抗体用不同方法检测的结果不同时, 应通过更特异的检测方法进行确定。

3.2.3 自身抗体的检测结果建议以定量或半定量方式表达: 自身抗体检测结果应尽可能以定量方式表达, 如无法进行定量检测, 建议选用半定量方式, 对临床有更好的参考意义。通常定量检测结果越高, 临床意义越大, 诊断的特异性程度越高。部分自身抗体超过正常值上限 3 倍以上可视为高滴度阳性。定量或半定量显示结果还有利于疾病前后或治疗前后进行比较, 对疾病的监测或疗效的评估有重要价值。

3.2.4 当自身抗体检验结果与临床情况不符时, 建议结合患者性别、年龄、病史及其他实验室指标等特点, 对检验结果作出适当解释及下一步建议: 对临床高度疑似自身免疫病的患者, 如果某一种方法检测自身抗体结果为阴性或弱阳性, 或当阳性的检测结果与临床特点不符时, 建议使用另一种检测方法对结果加以确认。

若偶然发现某种抗体存在, 而无临床表现, 应评估该抗体对该个体预后的影响, 并结合患者年龄、性

别、临床其他相关疾病及其他实验室指标综合评价。由于自身抗体可出现在临床表现之前,因此必要时可进行定期复诊及实验室指标监测。不可忽视很多自身抗体可早于临床表现前多年出现,并具有一定的预测价值,如抗 CCP 抗体、AMA-M2 等。

临床医师和检验科医师应在必要时针对患者的临床及实验室结果特点进行沟通,共同商议决定下一步检测项目或给予患者何种建议。

3.2.5 诊断系统性自身免疫病时,ANA 应作为初筛项目之一:当 IIF-ANA 阳性时,需要对 ANA 特异性自身抗体进行进一步检测。

ANA 对风湿性疾病有很高的诊断敏感性,所以被认为是此类疾病的首选筛查项目^[18]。如 ANA 是 SLE、SSc、SS 等患者的实验室共同特征之一,同时也是 MCTD 诊断的必需条件之一。因此,在疑诊或需要除外此类疾病时,建议进行 ANA 的检测。但由于 ANA 滴度值与病情严重性没有必然联系,因此,不推荐使用 ANA 滴度值的变化来反映风湿性疾病的活动性和疗效反应性。

ANA 检测覆盖的自身抗体范围十分广泛,常见的自身抗体包括但不限于抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 U₁-RNP 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体、抗 CENP 抗体、抗核小体抗体、抗着丝点抗体等。当 ANA 结果阳性时,需要对 ANA 特异性自身抗体进行进一步检测,为疾病确诊提供依据。

系统性自身免疫病患者以 IIF 法检测 ANA 结果如为阴性,可能原因有:① ANA 相关抗体的缺失;② 存在的是针对高度可溶性抗原的自身抗体,如抗 SSA 抗体;③ 抗体针对的是含量极少的胞质靶抗原,如 Jo-1、抗 SSA 抗体等。因此,当患者临床表现高度怀疑罹患某种风湿性疾病(尤其是 SS 和 DM/PM)的患者,即使 IIF-ANA 阴性,也应该考虑进行 ANA 特异性自身抗体的检测。由于检测方法敏感性差异及靶抗原特点,IIF 检测 ANA 阴性而特异性抗体阳性现象的发生率在临床上约为 5%~10%。

3.2.6 ANA 检测建议以 Hep-2 细胞为底物的 IIF 法为首选:IIF-ANA 检测报告中建议注明检测方法、特异性荧光核型和抗体滴度值,同时指出正常参考区间和临界值。

ANA 检测方法中,IIF 操作简单,敏感性高,费用低廉,是目前国际上广泛推荐使用的方法^[19]。

IIF-ANA 在 Hep-2 细胞上的典型荧光模式有以

下几类,每类中又包括可以辨识的几种荧光模式:①细胞核型:核均质、核颗粒、核仁、着丝粒、核点、核膜、弥散细颗粒、增殖性细胞核抗原等;②胞质型:胞质颗粒、线粒体、核糖体、高尔基体、溶酶体、细胞骨架等;③有丝分裂型:纺锤体、中心体、细胞核基质蛋白、中间体等。ANA 核型结果对下一步特异性抗体的检测有一定的指导意义。

ANA 检测结果推荐以滴度值表示,即阳性血清恰好呈阳性反应的最大稀释倍数的倒数。目前主要有 2 种稀释体系:一种是 1:40、1:80、1:160、1:320……稀释体系,另一种是 1:100、1:320、1:1 000、1:3 200……稀释体系。ANA 为弱阳性结果可见于健康人群(包括孕妇、老年人等)或感染性疾病、肝脏疾病、肿瘤性疾病等多种疾病患者。ANA 结果为阴性或弱阳性时,应根据临床情况作出判断是否需要进一步对特异性抗体进行检测或密切监测。ANA 滴度越高,与自身免疫病的相关性越大。检验报告单上除检验结果外,还应注明参考值、检测方法。

每个实验室都需要通过试验来确定适用于本实验室的 ANA 正常参考值范围和临界值。ANA 滴度值本身是一种不严格的定量,与疾病活动度的相关性很低,因此没有必要对 ANA 作连续的跟踪检测。

3.2.7 抗 dsDNA 抗体检测建议以短膜虫 IIF 或放射免疫法(Farr 法)或 ELISA 检测,结合临床需要,可进行 2 种方法平行检测:抗 dsDNA 抗体检测的常用方法是 IIF 法或放射免疫法或 ELISA 方法。其中放射免疫法(Farr 法)检测高亲和力抗 dsDNA 抗体,在诊断 SLE 方面特异性高,但出于环境保护方面的考虑,这种方法的使用受到很大限制。IIF 法简单实用,是目前广泛使用的用于检测高亲和力中等亲和力抗 dsDNA 抗体的方法,但是不能提供抗体准确的定量信息。ELISA 的检测敏感度高于 Farr 法和 IIF,也能够定量检测抗体,但有可能检测到没有临床意义的低亲和力抗体。有条件时,实验室可以用 2 种方法对抗 dsDNA 抗体进行检测,以相互印证。

3.2.8 抗 dsDNA 抗体作为 SLE 疾病活动性的监测指标之一,应定期进行检测:由于抗 dsDNA 抗体水平与 SLE 疾病活动度,尤其是 LN 密切相关,且抗体水平的升高可以出现在疾病复发之前,因此定量监测抗 dsDNA 抗体有助于 SLE 患者的临床病情评估。对于处于疾病活动期的患者,以每隔 6~12 周检测 1 次抗 dsDNA 抗体为宜,而对于病情较为稳定的患者,每隔 6~12 个月检测 1 次即可^[20]。Farr 法和 ELISA 都

可以对抗体水平给出准确的定量结果,但两者相比,ELISA 更为经济。

3.2.9 对疑诊为 RA 的患者,应进行包括 RF、抗 CCP 抗体在内的相关自身抗体的联合检测,以提高 RA 的早期诊断率:对疑诊为 RA 的患者,建议联合检测相关自身抗体,如 RF、抗 CCP 抗体、AKA、APF 等,以弥补单一抗体敏感性不足的缺点。由于 RF 阳性可见于其他多种自身免疫病(如 SS、SLE、SSc 等)、多种非自身免疫病(如感染及肿瘤等)以及少数健康人群,因此,不可单纯将 RF 阳性作为确诊依据,而应结合患者关节炎的临床特点、影像学依据及联合抗体检测结果等进行诊断。

3.2.10 诊断 APS 及评估血栓风险时,建议进行抗 CL 抗体、抗 β_2 GP I 抗体、LA 等抗磷脂抗体的联合检测:与 APS 相关的抗磷脂抗体有多种,包括抗 CL 抗体、抗 β_2 GP I 抗体、LA、抗凝血酶原抗体、抗磷脂酰丝氨酸抗体、抗磷脂酸抗体、抗磷脂酰乙醇胺抗体等。其中诊断标准中提及的抗 CL 抗体、抗 β_2 GP I 抗体、LA 任一种阳性均可以提示 APS 的诊断。在这 3 种抗体中,LA 是血栓病变的最强风险因子;抗 CL 抗体诊断 APS 的敏感性较高,但特异性较低;抗 β_2 GP I 抗体是致病性抗体,特异性较高。建议对疑诊患者联合检测这些自身抗体,不仅可以避免漏诊,还能够更全面地评价血栓性疾病和病态妊娠的发病风险。阳性结果需要在 12 周后复查确认。

3.2.11 对临床疑诊为 ANCA 相关性血管炎的患者建议进行 ANCA 测定,并针对抗 PR3 及抗 MPO 特异性抗体进行检测:作为疾病活动性的监测指标之一,建议对抗 PR3 及 MPO 抗体定期进行定量检测。ANCA 阳性对 ANCA 相关性血管炎的诊断有重要意义。因此,对于疑诊患者建议行 ANCA 检测。

ANCA 在中性粒细胞胞质中有多种靶抗原,包括 PR3、MPO、组织蛋白酶 G(CG)、乳铁蛋白等。其中 PR3(属胞质型 ANCA 即 cANCA)和 MPO(属核周型 ANCA 即 pANCA)与 ANCA 相关性血管炎有关。ANCA 阳性除见于 ANCA 相关性血管炎外,还可出现在炎性肠病、自身免疫性肝病、其他自身免疫病、淋巴瘤以及药物性或感染性疾病等,但靶抗原并非 PR3 或 MPO。

ANCA 的检测方法以 IIF 法及 ELISA 法为主。IIF 法敏感性较高,是区分 cANCA 和 pANCA 的基础。但 IIF 法测定的是总 ANCA,不能区分靶抗原。因此,当 IIF 法检测 ANCA 荧光核型为阳性(cANCA 或

pANCA 阳性)或临床疑诊为 ANCA 相关性血管炎时,应进一步用 ELISA 法对抗 PR3 或抗 MPO 特异性抗体进行检测,以增加对 ANCA 相关性血管炎诊断的特异性。在临床实践中,联合 IIF 和 ELISA 是检测 ANCA 的最佳方法。

由于抗 PR3 及 MPO 抗体滴度与病情活动性一致,因此,可用做判断疗效及评估复发的指标,定期进行监测有助于指导临床治疗。

3.2.12 器官特异性自身免疫病如肝脏、中枢神经系统、血液系统、甲状腺等疾病,进行自身抗体检测有助于与非自身免疫病或非抗体介导的自身免疫病等进行鉴别:特定器官受累的自身免疫病如自身免疫性肝病、甲状腺疾病、中枢神经系统疾病等,在与非免疫相关性疾病进行鉴别时,相关自身抗体的检测有重要意义。如 AMA-M2 在 PBC 诊断中的高度特异性,有助于与药物性肝损害、病毒性肝炎等疾病进行鉴别;又如抗 TG 抗体和抗 TPO 抗体可为自身免疫性甲状腺炎的诊断提供有力证据。因此,自身抗体的检测有助于器官特异性自身免疫病的诊断。

3.2.13 新自身抗体在自身免疫病诊断及疾病监测中的作用还需要临床验证和探讨,临床工作中医生应根据患者具体情况合理选用:近年来,越来越多的新抗体被证实在自身免疫病的诊断和监测中有潜在的临床意义,有的已经被列入最新的疾病诊断标准,如抗 CCP 抗体在 RA 的诊断中有重要价值,已被列入 2010 年最新分类标准。随着科学的发展,会有更多的自身抗体被发现,更多的自身抗体应用于临床。其中不乏部分抗体由于其更为优越的敏感性及特异性被逐渐认可、广泛应用,甚至代替原有指标用于临床。临床医师和检验医师既是医学知识的实践者也是循证医学研究的参与者,在诊疗过程中,应该对每例患者进行客观、具体、全面的分析,选择适当的新自身抗体检测项目,为自身免疫病的诊断和管理提供依据。

声明:《自身抗体检测在自身免疫病中的临床应用专家建议》是根据已有的证据和专家观点达成,仅供参考。临床实际应用时,自身抗体检测结果必须结合其他与特定疾病相关的临床资料,综合分析后,才能用于疾病诊断、监测和预后估计

整理者:贾园,贾汝琳,姚海红(100044,北京大学人民医院风湿免疫科)

专家组成员(按姓氏笔画排序):于峰(北京大学第一医院);王兰兰(四川大学华西医院);王传新(山东大学齐鲁医院);王江滨(吉林大学中日联谊医院);王晓川(上海复旦大学附属儿科医院);王良录(中国医学科学院北京协和医院);邓安梅(第二军医大学附属长海医院);邓小虎(解放军总医院);尹艳慧(北京大学医学部);牛屹东(北

京大学人民医院);孙尔维(南方医科大学第三附属医院);孙桂荣(青岛大学医学院附属医院);孙凌云(南京大学医学院附属鼓楼医院);包广宇(江苏省扬州市第一人民医院);石柱秀(厦门大学附属第一医院);仲人前(第二军医大学附属长征医院);朱平(第四军医大学西京医院);李莉(上海交通大学附属第一人民医院);李晓军(南京军区南京总院);李永哲(中国医学科学院北京协和医院);李霞(大连医科大学);刘海英(广州市妇女儿童医疗中心);刘彦虹(哈尔滨医科大学第二附属医院);闫惠平(首都医科大学北京佑安医院);朱军(北京肿瘤医院);许大康(杭州师范大学医学院);陈同辛(上海儿童医学中心);陈红松(北京大学人民医院);沈立松(上海交通大学医学院附属新华医院);沈南(上海交通大学附属仁济医院);沈燕(郑州大学第一附属医院);张忠英(厦门大学附属中山医院);张炬(中国医学科学院北京协和医院);张明徽(清华大学医学院);张缪佳(南京医科大学附属第一医院);汪运山(山东大学附属济南市中心医院);肖瑶(中国疾病预防控制中心);邵宗鸿(天津医科大学总医院);杨光(军事医学科学院);严冰(四川大学华西医院);周琳(第二军医大学附属长征医院);范列英(上海同济大学附属东方医院);府伟灵(第三军医大学第一附属医院);欧启水(福建医科大学附属第一医院);郑文洁(中国医学科学院北京协和医院);郭建萍(北京大学人民医院);郭林(复旦大学附属肿瘤医院);赵东宝(第二军医大学附属长海医院);胡成进(济南军区总院);姜悦(中山医科大学附属第一医院);姜小华(解放军第八五医院);夏晴(军事医学科学院生物医学分析中心);赵义(首都医科大学宣武医院);洪超(苏州大学生物医学研究院);栗占国(北京大学人民医院);高峰(上海交通大学附属第六人民医院);高春芳(第二军医大学附属东方肝胆外科医院);徐沪济(第二军医大学长征医院);秦雪(广西医科大学第一附属医院);陶志华(浙江医科大学第二附属医院);贾园(北京大学人民医院);崔天益(武汉市第一医院);崔勇(安徽医科大学第一附属医院);续薇(吉林大学第一医院);梅轶芳(哈尔滨医科大学第一附属医院);曾小峰(中国医学科学院北京协和医院);曾常茜(大连大学医学院);韩文玲(北京大学医学部);靳洪涛(河北医科大学第二医院);赖蓓(北京医院);鲍嫣(第二军医大学附属长征医院);蔡枫(上海市中医院);鞠少卿(南通大学公共卫生学院)

参 考 文 献

- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336: 924-926.
- Damoiseaux JG, Tervaert JW. From ANA to ENA: how to proceed?[J]. *Autoimmun Rev*, 2006, 5: 10-17.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1982, 25: 1271-1277.
- Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR, et al. Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 1129-1137.
- Gómez-Puerta JA, Burlingame RW, Cervera R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies[J]. *Lupus*, 2006, 15: 408-411.
- Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, et al. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers[J]. *Lupus*, 2011, 20: 1267-1274.
- Mok CC, Tang SS, To CH, et al. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 2774-2782.
- Bosch X, Guilbert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies[J]. *Lancet*, 2006, 368: 404-418.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2569-2581.
- Van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7: 391-398.
- Muratori P, Muratori L, Ferrari R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 431-437.
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2009, 50: 291-308.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10: 63-74.
- Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4: 202-214.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association[J]. *Thyroid*, 2012, 22: 1200-1235.
- Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes antibody standardization program: first assay proficiency evaluation[J]. *Diabetes*, 2003, 52: 1128-1136.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54: 136-160.
- Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 17-23.
- Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1420-1422.
- Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124: 71-81.

(收稿日期:2014-05-06)

自身抗体检测在自身免疫病中的临床应用专家建议

作者: [中国免疫学会临床免疫分会](#)
作者单位:
刊名: [中华风湿病学杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Rheumatology](#)
年, 卷(期): 2014, 18(7)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201407002.aspx