

· 临床研究 ·

抗核抗体定量与体液免疫指标及肝功能异常关系分析

江志兰, 邓爱红, 黄泽棋, 何彩云, 沈永坚

(广东省佛山市第二人民医院检验科, 广东佛山 528000)

摘要:目的 探讨抗核抗体(ANA)水平与体液免疫指标的关系及其与肝功能异常检出率的临床意义。方法 将 2011 年 1 月至 2012 年 1 月在该院住院接受 ANA 检查的患者 160 例, 根据 ANA 测定结果分为阴性组($n=75$)和阳性组($n=85$), 阳性组患者再根据 ANA 不同水平分为 3 个亚组, 对其进行体液免疫和肝功能检测。分别比较各组免疫球蛋白和补体水平以及肝功能异常的情况。结果 ANA 阳性组免疫球蛋白 IgG 和 IgA 水平明显高于 ANA 阴性组, 而补体 C3、C4 水平低于 ANA 阴性组, 差异有统计学意义($P<0.01$); ANA 阳性组免疫球蛋白 IgM 水平与 ANA 阴性组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); ANA 阳性各亚组间免疫球蛋白和补体水平比较, 随着 ANA 水平的增加, 其血清免疫球蛋白水平逐渐升高, 而补体水平明显下降, 3 组间进行方差分析, 差异有统计学意义($P<0.05$)。ANA 阳性患者中检出肝功能异常者 47 例, 占 55.23%(47/85), 其中, 肝酶异常 22 例, 占 46.81%(22/47), 总蛋白降低有 26 例, A/G 倒置有 22 例, 总蛋白、清蛋白/球蛋白比值(A/G)异常共 38 例, 占 78.72%(38/47)。结论 ANA 水平与体液免疫变化有密切关系, ANA 阳性患者肝功能损害与患者血清中存在多种自身抗体有密切关系, ANA 高水平的患者, 肝功能异常检出率较高, 临床医生应予以重视。

关键词: 抗体, 抗核; 免疫球蛋白类; 补体系统蛋白质类; 肝功能试验

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.13.014

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)13-1480-03

Correlation analysis between ANA quantitation with abnormalities of humoral immune indexes and liver function

Jiang Zhilan, Deng Aihong, Huang Zeqi, He Caiyun, Shen Yongjian

(Department of Laboratory, Second People's Hospital of Foshan City, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To study the relationship of the ANA level with the humoral immune indexes and the abnormality detection rate of liver function and to investigate its clinical significance. **Methods** 160 inpatients with ANA determination in this hospital from January 2011 to January 2012 were divided into the negative group(75 cases) and positive group(85 cases) according to the ANA detection results. The positive group was redivided into 3 subgroups according to different ANA levels and performed the humoral immune and liver function detection. The immunoglobulin, complement levels and abnormal liver function were compared among various groups. **Results** The levels of immunoglobulin IgG and IgA in ANA positive group were significantly higher than those in the ANA negative group, while the complement C3 and C4 levels were lower than those in the ANA negative group, the difference showing statistical significance($P<0.01$). Comparison of the immunoglobulin and complement levels among various subgroups, the immunoglobulin level was gradually increased with the ANA level increase, while the complement level was decreased, the variance analysis showed that the statistical difference existed among 3 groups($P<0.05$). 47 cases with abnormal liver function were detected in ANA-positive patients, accounting for 55.23%(47/85), including 22 cases(46.81%, 22/47) of abnormal liver enzymes, 26 cases of total protein decreasing, 22 cases of A/G inversion, 38 cases(78.72%, 38/47) of abnormal total protein and A/G. **Conclusion** The ANA level is closely correlated with alteration of humoral immune. Impaired liver function in ANA-positive patients is closely related to the existence of a variety of autoantibodies in serum. The positive rates of abnormal liver function is high in the patients with high level of ANA. Clinicians should take it seriously.

Key words: antibodies, antinuclear; immunoglobulins; complement system proteins; liver function tests

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)是由机体自身产生的抗体或致敏淋巴细胞破坏、损伤自身的组织和细胞成分, 导致组织损害和器官功能障碍的原发性免疫性疾病^[1]。AID中有许多自身抗体, 抗核抗体(ANA)是自身抗体的一种, ANA和抗核抗体谱(ANA-LIA)的检测目前已广泛用于AID的诊断与疗效观察。在AID患者检出ANA阳性者, 常常可检测到免疫球蛋白增高和补体水平降低, 但ANA水平与体液免疫变化和肝功能异常的关系尚少见报道, 本文回顾性分析160例接受ANA检查患者的ANA水平与体液免疫变化和肝功能异常的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年1月至2012年1月收集在本院住院接受ANA检查的患者160例, 根据ANA测定结果分为阴性组($n=75$)和阳性组($n=85$)。阳性组85例患者中, 男21例, 女64例; 年龄10~82岁, 平均54岁; 再根据患者血清中ANA不同水平分为3个亚组, A组为轻度升高($ANA>55\sim 250$ U/mL)48例, B组为中度升高($ANA>250\sim 500$ U/mL)19例, C组为高度升高($ANA>500$ U/mL)18例。阴性组75例患者中, 男31例, 女44例; 年龄12~83岁, 平均53岁。患者均愿意协助临床医生做疾病诊断和筛查的检验, 并签署知情

表 1 ANA 阳性组与阴性组免疫球蛋白及补体水平的比较($\bar{x}\pm s, g/L$)

组别	<i>n</i>	IgG	IgA	IgM	补体 C3	补体 C4
阴性组	75	12.95±2.75	2.48±0.92	1.26±0.71	1.05±0.25	0.35±0.15
阳性组	85	18.42±7.17	3.40±1.65	1.43±0.99	0.81±0.27	0.25±0.13
<i>F</i>		20.019	13.975	1.754	0.272	0.086
<i>t</i>		-6.515	-4.394	-1.256	5.574	4.187
<i>P</i>		0.000	0.000	0.210	0.000	0.000

表 2 ANA 阳性不同浓度组免疫球蛋白及补体水平的比较($\bar{x}\pm s, g/L$)

组别	<i>n</i>	IgG	IgA	IgM	补体 C3	补体 C4
A 组	48	16.36±4.32	2.95±1.13	1.29±0.72	0.89±0.23	0.28±0.13
B 组	19	19.12±7.57	3.84±2.05	1.70±1.59	0.84±0.21	0.26±0.10
C 组	18	21.69±10.01	3.87±2.14	1.40±0.82	0.61±0.26	0.14±0.10
<i>P</i> (A、B 组)		0.076	0.078	0.242	0.028	0.538
<i>P</i> (A、C 组)		0.045	0.141	0.430	0.000	0.000
<i>P</i> (B、C 组)		0.415	0.870	0.500	0.018	0.000
<i>P</i> (A、B、C 组)		0.021	0.056	0.249	0.000	0.000

表 3 ANA 阳性各亚组患者肝功能异常指标检出率[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	ALT>40 U/L	AST>40 U/L	GGT>74 U/L	TP<64 g/L	A/G<1.1
A 组	48	5(10.41)	4(8.33)	6(12.50)	10(20.38)	6(12.50)
B 组	19	4(21.05)	4(21.05)	3(15.78)	6(31.57)	8(42.10)
C 组	18	7(38.88)	6(33.33)	4(22.22)	10(55.55)	8(44.44)

同意书。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器 ANA 定量检测(IMTEC-ANA-SCREEN)采用酶联免疫法,检测试剂为德国(HUMAN)公司原装产品,由德国欧蒙公司提供;操作步骤严格按照说明书进行。结果判断:ANA<40 U/mL 为阴性;ANA>55 U/mL 为阳性;ANA>40~55 U/mL 为模棱两可结果(未纳入研究对象)。采用散射比浊法检测免疫球蛋白和补体,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)采用速率法;总蛋白(TP)采用双缩脲法,仪器为 OLYMPUS AU5400 全自动生化分析仪,每项实验均采用低、高两种定值血清随标本做室内质控。

1.2.2 肝功能损害的诊断标准 肝功能损害的诊断标准为肝功能指标检测至少有以下一项或一项以上异常,ALT>40 U/L;AST>40 U/L;GGT>74 U/L;总蛋白低于正常参考值(TP<64 g/L)为低蛋白血症;清蛋白/球蛋白比值低于正常参考值(A/G<1.1)为 A/G 倒置。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组数据比较采用独立样本 *t* 检验,组间数据比较采用完全随机设计的方差分析(One-Way ANOVA);计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ANA 阳性组与阴性组免疫球蛋白及补体水平的比较

ANA 阳性组其免疫球蛋白 IgG 和 IgA 水平高于 ANA 阴性组,而补体 C3 和 C4 水平低于 ANA 阴性组,差异有统计学意义(*P*<0.01);免疫球蛋白 IgM 水平与 ANA 阴性组比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 ANA 阳性组的 3 个亚组中免疫球蛋白及补体水平的比较 随着 ANA 水平的增加,免疫球蛋白水平增高,A 组球蛋白异常升高有 16 例,占 33.33%(16/48);B 组球蛋白异常升高有 12 例,占 63.15%(12/19);C 组球蛋白异常升高有 12 例,占 66.67%(12/18),均以血清 IgG 水平升高为主;而补体 C3 和 C4 水平明显下降,ANA 阳性组各亚组间总体比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.3 肝功异常的检出情况 85 例 ANA 阳性患者中检出肝功能异常者 47 例,占 55.23%(47/85);其中,肝酶升高异常 22 例,占 46.81%(22/47);有 7 例患者 3 项肝酶均升高,其余的均为 1 项或 2 项肝酶升高。总蛋白降低有 26 例,A/G 倒置有 22 例,总蛋白、A/G 降低异常共 38 例,占 78.72%(38/47),大部分患者总蛋白下降,A/G 倒置明显,肝功异常的检出率 C 组大于 B 组,B 组大于 A 组,见表 3。

3 讨论

AID 是指以自身免疫反应导致组织器官损伤和相应功能障碍为主要发病机制的一类疾病,常常会引起免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)和补体(C3、C4)水平发生改变^[2]。目前,已被公认的自身免疫病至少有 30 多种,它涉及不同系统和组织。AID 可分为系统性自身免疫病和器官特异性自身免疫病^[3]。

自身抗体是 AID 的重要标志物^[4], ANA 是自身抗体最常见的一种, 为细胞内所有抗原成分的自身抗体总称, 包括核酸和核蛋白抗体^[5]。在 AID 的患者检出 ANA 阳性的, 常常可检测到免疫球蛋白增高和补体水平降低, 为了探讨患者 ANA 水平与免疫球蛋白和补体的关系, 本文对 85 例 ANA 定量阳性患者结合其免疫球蛋白和补体检测水平, 并对检测结果作相关性分析。提示 ANA 阳性患者的 B 淋巴细胞被普遍激活, 表现为免疫球蛋白水平的增高, 尤其是在免疫球蛋白中含量最高的 IgG 水平升高最为显著, IgG 的升高与 ANA 的水平密切相关。B 组有 63.15% 的患者血清免疫球蛋白升高, C 组有近 66.67% 的患者血清免疫球蛋白升高, 多为 IgG 升高, 部分为 IgG 和 IgA 同时升高或 IgG 和 IgM 同时升高, 有 2 例患者 IgG、IgA 和 IgM 3 项指标均升高。本文观察了部分患者住院前后 ANA 水平和 IgG 水平的变化, 随着治疗的介入, 患者随病情缓解, 体液免疫应答受到抑制而减弱, 患者血清 ANA 水平明显下降, IgG 水平也明显降低。说明 ANA 含量的高低与某些疾病的严重程度或活动性有关, 动态观察 ANA 水平对 AID 诊断和疗效评价等方面具有重要意义。ANA 阳性组患者随着 ANA 水平的增加, 其补体 C3、C4 水平下降明显, 提示这与患者自身抗体增多, 抗原抗体复合物形成增多以及组织损伤导致补体消耗增多有关, 这是免疫激活的另一表现^[6]。免疫球蛋白和补体在 AID 的发生、发展中起重要作用, 是一个能够反映疾病发展与稳定的指标, 为 AID 的实验室检测提供了重要的诊断指标^[7]。

AID 是由多种自身抗体作用导致的机体多器官损伤性疾病, 临床表现多样化^[8], 常见疾病如系统性红斑狼疮 (SLE)、干燥综合征 (SS)、混合性结缔组织病 (MCTD)、类风湿性关节炎 (RA)、自身免疫性肝炎 (AIH)、原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、系统性硬皮病 (PSS)、特发性血小板减少性紫癜 (ITP) 等。AID 几乎可累及人体的各系统、组织和器官, 造成组织和器官的损伤, 是主要的致残性疾病之一^[9]。肝脏是人体合成多种蛋白质的主要器官, 又是重要的免疫器官, 也是容易受到侵犯的器官。本文结果显示, C 组患者 ANA 水平高于 B 组和 A 组, 其肝功能异常检出率也高于 B 组和 A 组。AID 特点是伴随大量抗体的产生, 不同患者临床表现及器官受累差异较大^[10]。陈大为等^[11]研究发现, 当患者出现高浓度自身抗体, 临床 ALT 等指标明显增高, 肝脏等器官损伤释放自身抗原的同时可以诱导机体产生自身抗体, 因此, 自身抗体滴度的高低可能在一定程度上也预示肝脏损伤的严重程度。ANA 参与机体的发病机制, 导致机体的免疫应答增强, 造成机体免疫性病理损伤或功能障碍^[12]。ANA 阳性患者肝功能损害的发生与患者血清中存在多种自身抗体密切相关, 自身免疫反应可能参与肝细胞损伤^[13], 特别是 ANA 高浓度的患者, 出现肝功能异常, 临床医生需考虑疾病本身、药物、基础肝功能、有无原发性肝炎等多重因素, 结合患者有无 AID 的相关临床症状, 要注意查明肝损害的病因, 合理用药, 提高治疗效果。

ANA 阳性标本囊括临床多种疾病^[14], ANA 不仅与 AID 有关, 而且在许多慢性疾病 (如慢性肝炎、肝硬化、慢性胃溃疡)

和某些肿瘤患者的血清中存在, 提示 ANA 可能参与许多疾病的病理过程^[15]。ANA 阳性患者动态监测肝功能和免疫学指标的变化, 对早期发现肝损伤具有较大的临床意义, 对患者的诊断、治疗及判断预后具有重要价值。

参考文献:

- [1] 张蜀澜, 佟大伟, 李永哲. 自身抗体检测新进展[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(11): 1209-1214.
- [2] 黄娟娟, 农朝赞, 韦仕喻, 等. 自身免疫性疾病患者体液免疫与脂质过氧化关系的探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(5): 36-37, 40.
- [3] 杨亚冬, 张文元, 何浙生. 自身免疫和自身免疫病研究进展[J]. 浙江实用医学, 2005, 10(1): 71-73.
- [4] 陶鹏辉. 抗环瓜氨酸肽抗体检测对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 中国实用医药, 2008, 3(26): 106-107.
- [5] 龚岚. 抗 ENA 抗体与抗核抗体的相关性[J]. 职业与健康, 2010, 26(3): 356-357.
- [6] 朱学海, 魏代奎. 183 例系统性红斑狼疮患者自身抗体和补体检测的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(15): 1255-1256.
- [7] 曹华军, 程艳杰, 李桂新, 等. 抗核抗体核型及滴度与免疫球蛋白和补体的关系[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(6): 61-63.
- [8] 朱洪, 巫翠萍, 黄丽云. 自身免疫病中多种自身抗体的检测及分析[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(3): 211-214.
- [9] 苏娜, 刘晓玲, 窦存瑞. 抗核抗体检测在自身免疫性疾病的临床应用[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2011, 37(3): 68-70, 75.
- [10] 潘廷猛, 程义林, 胡文龙, 等. SLE 患者器官及系统受累与免疫学特征相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2010, 45(5): 689-693.
- [11] 陈大为, 张鸿飞, 董漪, 等. 慢性乙型肝炎儿童中的自身抗体检测分析及临床意义初探[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(15): 4336-4339.
- [12] 李春梦, 葛凯, 刘琳. 抗核抗体阳性的标本与其免疫球蛋白 IgG 含量的相关性[J]. 山西医药杂志: 下半月版, 2011, 40(6): 618.
- [13] 赵艳, 闫惠平, 谭玉芬, 等. 抗双链 DNA 抗体阳性肝功能异常患者临床及生化特征[J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24(1): 10-12.
- [14] 李巍, 包建玲, 罗德梅, 等. 抗核抗体筛查及临床意义分析[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(1): 135-136, 139.
- [15] 余悠悠, 潘秀军. 肝功能血清学指标异常对抗核抗体检测结果的干扰分析[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(2): 90-91, 94.

(收稿日期: 2012-10-08 修回日期: 2013-01-29)