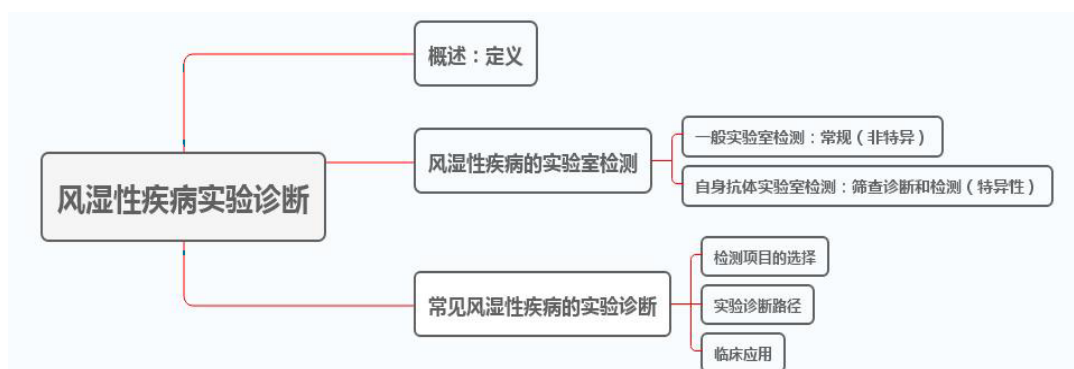


第十四章 风湿性疾病



1. 抗原：为任何可诱发免疫反应的物质（异质性、大分子性、特异性）
2. 抗体：机体对抗原物质发生反应时所产生的一种蛋白质（免疫应答）

第一节 概述

1. 风湿性疾病：（rheumatic diseases）是指一大类病因各不相同，但累及机体多个器官与组织的疾病。许多风湿性疾病与自身免疫密切相关。
2. 自身免疫性疾病：因自身免疫导致组织/器官损伤或功能障碍所致疾病
3. 自身抗体（autoantibody）自身免疫性疾病患者血液中出现针对自身组织器官、细胞及细胞内成分的抗体，是自身免疫性疾病的重要标志。每种自身免疫性疾病通常伴有特征性的自身抗体谱其中某些抗体对疾病的判断具有高度特异性，与疾病的活动性有关；参与了免疫病理性损伤。
4. 自免病的致病机理：当机体的免疫自稳状态受到破坏后，自身抗体和（或）自身致敏淋巴细胞攻击自身细胞和组织，导致免疫病理损伤和功能障碍引起自免病，属于慢性免疫炎性损伤，发病过程中常会产生大量的炎性产物：急性时相反应蛋白和补体成分；血细胞沉降率会发生改变。大多数自免病累及肾脏（终末期肾衰竭）。尿微量蛋白的种类及含量可了解肾脏病变的部位和程度
5. 自免病的临床诊断通常依据临床表现（症状与体征）、影像学检查及实验检测指标相结合进行综合诊断，实验检测指标对自免病诊断、鉴别诊断、治疗效果观察及预后评价具有重要价值。
6. 随着临床经验积累和诊断技术进步,风湿性疾病发病率逐年升高↑我国总体发病率大概 3%。中国: 大约 5000 万人
“5D”疾病：残废—disability；死亡—death；痛苦—discomfort；药物副作用—drug reactions；经济损失—dollar lost

第二节 风湿性疾病的实验室检测



一、常规检测试验

1. 抗链球菌溶血素“O”测定

原理：链球菌溶血素“O”(streptolysin“O”)是 A 族链球菌的代谢产物之一，它是一种具有溶血活性的蛋白质，能溶解人及一些动物的红细胞。同时链球菌溶血素“O”具有抗原性，能刺激机体产生对应的抗体，称为链球菌溶血素“O”抗体(anti-streptolysin“O”，ASO)。依据浊度变化检测。

参考值：乳胶凝集法：<500U；散射比浊法：<116 IU/ml

临床意义

- 1) 溶血性链球菌感染一周后，ASO 即开始升高，4—16 周达高峰。由于 ASO 可持续几个月或几年，因此 ASO 阳性不一定是近期感染的指标，应多次动态观察。风湿热病人于感染后 4—6 周，80% 的病人阳性，如果合并 C 反应蛋白升高，血沉加快，结合临床表现，可考虑风湿活动。
- 2) ASO 升高：常见于溶血性链球菌感染的感染性心内膜炎、扁桃体炎、风湿热以及链球菌感染后肾小球肾炎等
- 3) 确定病人 A 族溶血性链球菌感染，但 ASO 持续阴性，可能在发病早期用过大量的抗生素或免疫抑制剂等。

2. 血细胞沉降率（ESR）参见第二章 临床一般检验与疾病

3. C 反应蛋白(C-reactiveprotein, CRP)测定

C 反应蛋白是机体炎症状态下由肝脏合成产生的一种与肺炎链球菌 C 多糖发生反应的急性时相反应蛋白，其含量的变化对炎症、组织损伤、恶性肿瘤等疾病的诊断及疗效观察有重要意义。

参考值：免疫比浊法：新生儿<0.6mg / L；婴儿<1.6mg / L；成人<5.0mg / L

临床意义：

- 1) 严重组织损伤：如大手术，严重创伤，烧伤，心肌梗塞、感染、癌肿浸润等，迅速升高，升高程度与炎症状态相关。
- 2) 可作为细菌性感染（CRP 升高）和病毒性感染的鉴别诊断指标
- 3) 风湿热活动期，CRP 明显升高，可达 200mg / L 以上，而治疗好转后，CRP 逐渐降至正常
- 4) 恶性肿瘤，器官移植后发生排斥反应，以及妊娠等都可见 CRP 明显升高。
- 5) 严重溶血、脂血、乳糜样本可使结果假性升高，注意样本采集与标注。

4. 免疫球蛋白检测

免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)是一组具有抗体活性的球蛋白，由浆细胞合成与分泌，存在于机体的血液、体液、外分泌液以及部分细胞的表面，应用免疫电泳与超速离心分析可将 Ig 分为五类：即 IgG、IgM、IgA、IgD 和 IgE。

参考值：免疫比浊法：成人：IgG 7.0~16.0g/L；IgA 0.70~5.00g/L；IgM 0.40 ~ 2.80g/L

各年龄段血清中免疫球蛋白不同

- 1) IgA 主要由肠系淋巴组织中的浆细胞产生，约占血清中总 Ig 的 10%，分为血清型 IgA1 和 IgA2 两个亚型，与分泌型（SIgA）两种，与局部抗感染（消化道、呼吸道、泌尿道等）有关。
- 2) IgG 主要由脾脏和淋巴结中的浆细胞合成与分泌，约占血清中总 Ig 的 75%，是血清中主要的抗体成分，在机体的免疫防御中起重要作用。另外 IgG 是唯一能通过胎盘的免疫球蛋白。IgG 有 4 个亚型 IgG1~IgG4 进行亚型、分型诊断。
- 3) IgM 为五聚体，由 5 个 IgM 单体连接而成，分子结构呈环形，是 Ig 中分子量最大者。在个体的发育过程中，IgM 是出现最早的 Ig，当机体受到抗原刺激后，IgM 亦是最早出现的抗体。

临床意义：

- 1) 免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 均升高：常见于各种慢性感染、慢性肝病、肝硬化、淋巴瘤和某些自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等，自免病中的自身抗体多为 IgG。
- 2) 单一免疫球蛋白恶性增高：>30g/L、主要见于免疫增殖性疾病，如多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症、恶性淋巴瘤、重链病、轻链病等。异常增高的免疫球蛋白多无免疫活性。

- 3) 免疫球蛋白降低 常见于各类先天性或获得性免疫缺陷病、联合免疫缺陷病及长期使用免疫抑制剂的病人。单一 IgA 降低常见于反复呼吸道感染患者。
- 4) 新生儿和婴幼儿由于体液免疫功能尚未成熟，免疫球蛋白的含量较成人低，需按年龄组参考值来进行分析和判断。（参见表 14—3。IgG 接近成人。）

5. 血清补体检测

补体(complement)是血清中具有酶原活性的一种不耐热球蛋白，由三组球蛋白分子组成。通常以活化蛋白前体存在于体液中，激活后发挥溶细胞效应。

- 1) 第一组：由九种补体成分组成(C1~C9)；
- 2) 第二组：包括 B 因子、D 因子、P 因子、H 因子等；
- 3) 第三组：则为补体调节蛋白，如 C1 抑制物、C4 结合蛋白、促衰变因子等。

血清总补体活性或其单一补体成分的变化对某些疾病的诊断与疗效观察有极其重要的意义。C3、C4 在血浆中的浓度较高，是临床常规检测指标。

参考值：免疫比浊法： C3: 0.785~1.520 g/L; C4: 0.145~0.360g/L

临床意义：

- 1) 免疫相关性疾病：
SLE、RA、强直性脊柱炎等随病情发生变化：活动期降低，病情稳定后可逐步恢复。
- 2) 继发补体含量降低
消耗增多 :RA
大量丢失: 大面积烧伤、肾脏疾病
合成不足 :严重肝病或营养不良。
- 3) 高补体血症 感染恢复期、恶性肿瘤、心梗、甲状腺炎

二、常用筛查试验

1. 抗核抗体的测定

定义：

- 1) 经典（狭义）的概念：抗核抗体（antinuclear antibody ANA）是将一组自身真核细胞的各种细胞核成分作为靶抗原的自身抗体的总称。
- 2) 现代（广义）的概念：一组抗真核细胞内所有抗原成分自身抗体的总称（包括抗核酸和核蛋白所有细胞成分抗体的总称）。无器官和种属特异性。存在于血液、胸水、关节滑膜液和尿液中。

抗核抗体是机体发生自身体液免疫应答时所产生的抗体，因此，产生 ANA 的类型主要包括 IgG，IgM 和 IgA。本实验室以测定血清 IgG 为主。这种抗体无器官和种属的特异性。

ANA 的靶抗原分布：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。

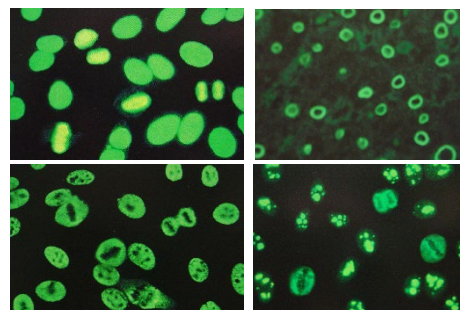
命名：3 种方法：

- 1) 根据抗原化学名称：抗 ds-DNA
- 2) 第一位检出该抗体的患者：抗 Sm
- 3) 相关疾病命名：抗 SSA

检测方法：间接免疫荧光法：

几种常见的荧光图谱：

- 1) 均质型：此型与抗 dsDNA 和抗组蛋白抗体有关。【左上】
- 2) 周边（核膜）型：对应的抗板层素抗体、抗 gp210 抗体等。【右上】
- 3) 斑点型或颗粒型：此型与多种自身抗体有关，如：抗 U1-RNP、抗 Sm、抗 Scl-70 、抗 SS-A / Ro 、抗 SS-B / La 等【左下】
- 4) 核仁型：与核糖体、U3-RNP、RNA 聚合酶的抗体有关【右下】



2. 类风湿因子测定

类风湿因子是变性 IgG 刺激机体产生的一种自身抗体，主要存在于类风湿性关节炎患者的血清和关节液内。它有 IgM 型，也有 IgG、IgA、IgD 和 IgE 型。用乳胶凝集法测出的主要是 IgM 型；速率法敏感但不能分类型。

参考值：乳胶凝集法 血清稀释度低于 1:10； 速率比浊法 <20U / mL

临床意义：

- 1) 类风湿性关节炎的阳性率为 79.6%。IgA—RF 型与骨质破坏有关，早期 IgA—RF 升高常提示病情严重，预后不良。IgG—RF 型与患者的滑膜炎、血管炎和关节的症状密切相关。
 - 2) 其他自身免疫性疾病，如多发性肌炎、硬皮病、干燥综合征、SLE 也见 RF 阳性。
 - 3) 某些感染性疾病，也多呈现阳性反应。
- 故本试验的特异性、敏感性均较低，应予鉴别。

三、常用诊断试验

1. 诊断试验

- 1) 自身抗体检测 (6)：ANA 谱、抗角蛋白抗体测定、抗 CCP 抗体测定、抗中性粒细胞胞浆抗体测定、抗磷脂抗体测定、抗平滑肌抗体测定
- 2) 淋巴细胞免疫表型检测：AS 与 HLA-B27 90~96%阳性，现为检测 AS 的常规方法

2. ANA 谱

原理：

- 1) **ANA 谱** (antinuclear antibody profile) 是指针对细胞核及细胞浆多种抗原特异性自身抗体的集合。
- 2) **ENA 谱** (extractable nuclear antigens, ENA) 可提取核抗原抗体谱，可用盐水或磷酸盐缓冲液从细胞核中提取。属非组蛋白的酸性蛋白。【过去的说法，现被 ANA 谱取代】

ENA 谱主要包括：**Sm、RNP、SSA、SSB、J0-1、Sc1-70** 等抗体，随着抗原重组及纯化技术的发展，几乎所有的细胞内抗原均可纯化获得，ANA 谱检测在自身免疫性疾病诊断和鉴别诊断中具有重要意义。

ANA 检测方法汇总：筛查：总 ANA 检测；分型：多指特异性抗体定量检测；筛查分型：酶联免疫吸附法、ANA 谱多指标混合检测、单指标特异性抗体定量检测

- 1) 免疫印迹法 (immunoblotting, IBT)：抗 Sm、抗 RNP、抗 SSA、抗 SSB、抗 J0-1、抗 Sc1-70、抗核糖体 P 蛋白等抗体。
- 2) 间接免疫荧光法：抗 dsDNA 抗体。
- 3) ELISA 法：抗核小体抗体

结果判读：

EIA (酶联免疫吸附法)
筛查方法、敏感性高

吉林大学第二医院检验报告单

2019年04月11日 门诊
No. 20190411MYC007

姓名： 性别：女 年龄：46岁 样本类型：血清
门诊：19963658 科室：肾内科 临床诊断：*系统性红斑狼疮
备注：结合临床

检验项目	结果	单位	参考范围	检验项目	结果	单位	参考范围
1 抗双链DNA (EIA)	487	↑ IU/mL	0 - 200	12 抗增殖性细胞核抗体 (阴性)	阴性		阴性
2 抗心磷脂抗体测定 (E1 < 12 RU/mL)		RU/mL	0 - 12	13 抗双链-DNA (WB)	弱阳性(++)		阴性
3 核糖核蛋白U1RNP抗体弱阳性(++)			阴性	14 核小体抗体 (WB)	阳性(+++)		阴性
4 史密斯抗体 (WB)	阴性		阴性	15 组蛋白抗体 (WB)	弱阳性(++)		阴性
5 干燥综合征A抗体 (WB)	阴性		阴性	16 核糖体P蛋白抗体 (WB)	阴性		阴性
6 52kDa蛋白抗体 (WB)	弱阳性(+++)		阴性	17 抗线粒体M2抗体 (WB)	阴性		阴性
7 干燥综合征B抗体 (WB)	阴性		阴性	18 抗双链DNA (IIF)	阴性		阴性
8 硬皮病70抗体 (WB)	阴性		阴性	19 ANA筛查 (IIF)	1:320		<1:100
9 多发性肌炎-硬皮病抗阴性	阴性		阴性	20 ANA荧光模型	胞浆颗粒型		阴性
10 JO-1抗体 (WB)	阴性		阴性	21 ANA筛查 (IIF)	1:1000		<1:100
11 抗着丝点蛋白B抗体 (WB)	阴性		阴性	22 ANA荧光模型	核颗粒型		阴性

送检医生： 接收时间：2019.04.10 08:43 审核者： 报告时间：2019.04.11 14:15
本结果仅对该样本负责，如有疑问请在48小时内申请复查。★为省内医疗机构检验结果互认项目。

WB (印迹法)

特异性抗体确认方法

IIF (间接免疫荧光法)
参考方法、首选方法

参考区间：阴性

临床意义：自身免疫性疾病好发于女性，常侵犯多系统、多器官、多组织，且病程长，病情复杂，患者在疾病的**早期易被漏诊或误诊**。ANA 可见于多种自身免疫性疾病，特别是风湿性疾病，是疾病诊断、鉴别诊断、病情判断、疗效观察和预后的重要指标。

- 1) 抗 RNP 抗体【核颗粒型】：是诊断混合性结缔组织病（mixed connective tissue disease, MCTD）的重要血清学依据。低滴度抗体在其他自身免疫性疾病（SLE、SS、PSS 等）也可阳性，不具有疾病诊断的特异性。**【Sm 与 RNP 常同时出现】**
- 2) 抗 Sm 抗体【核颗粒型】：该抗体仅发现于 SLE 病人，是 SLE 的血清**标志抗体**，SLE 的诊断标准之一。阳性率 30~40%，与临床表现和**活动性无关**，对早期、不典型 SLE 或治疗后回顾性诊断意义大。**【Sm 与 RNP 常同时出现】**
- 3) 抗核糖体 P 蛋白抗体【胞浆颗粒】
该抗体是 SLE 的特异性抗体，SLE 患者伴有狼疮性脑病时，此抗体阳性率可达 56%~90%；其他疾病及正常人极少出现。
- 4) 抗 dsDNA 抗体【核均质型】：抗 DNA 抗体分为抗双链 DNA 抗(double stranded DNA antibody, dsDNA)、抗单链 DNA 抗体(single stranded DNA antibody, ssDNA)和抗 Z-DNA 抗体。抗 dsDNA 抗体的靶抗原是细胞核中 DNA 的双螺旋结构。
 - a) 抗 ds-DNA 抗体阳性见于活动期系统性红斑狼疮(SLE)，阳性率 60%-90%。本试验特异性较高，达 95~100%，但敏感性较低。抗 dsDNA 抗体的检测对于 SLE 的诊断和治疗监控极为重要，是 SLE 诊断标准之一。也是迄今为止参与 SLE 发病机制唯一的一种自身抗体。
 - b) 可用于 SLE 疾病活动期判断和药物疗效观察抗体滴度上升但临床症状不明显的患者，抗体检测后 5 年内 80%患者进入活动期。
- 5) 抗核小体抗体（AnuA）【核均质型】
是诊断 SLE 的标志性抗体，特异性达 97%~99%；对于狼疮肾的形成发挥重要的病理作用。测定 AnuA 对抗 daDNA 抗体、**抗 Sm 抗体阴性的** SLE 具有较高诊断价值。
- 6) 抗 SSA/Ro 抗体和抗 SSB/La 抗体测定【核颗粒】
在干燥综合征患者体内有三种不同的自身抗体，命名为 SSA、SSB、SSC，前两者仅见于原发性干燥综合征，后者见于伴类风湿关节炎的继发性干燥综合征中，SSC 后来又命名为 RANA(类风湿关节炎核抗原)。SS-A 抗原是核小体糖蛋白，分子量 52kD、60kD
 - a) 多数的 SSA 抗体见于干燥综合征(70%-80%)；SSB 40%；SSB 特异性 50—60%，SLE(15%—35%)。SSA 抗原抗体形成的复合物更易沉积于肾脏和血管壁，造成肾脏损伤及血管炎。
 - b) 抗 SSA 抗体（即抗 Ro52 抗体）在新生儿 SLE：100%。**该抗体可经胎盘传给胎儿**，引起炎症反应和新生儿先天性心脏传导阻滞（30-40%）
 - c) SS-B 抗原是一种分子量为 48kDa 的磷蛋白；在干燥综合征中抗 SS-A 抗体和抗 SS-B 抗体常同时出现，女性多见。
- 7) 抗 Scl-70 抗体【核仁型】：Scl-70 抗原为 DNA 拓扑异构酶 I，天然抗原的分子量为 100kD。
仅在进行性**系统性硬化症（PSS）**患者检出，阳性率 40—60%。由于疾病早期即可检测出该抗体，故可用于早期诊断，并且提示预后不良。在局限型硬化症及其他自免病患者中很少检出该抗体。
- 8) 抗 Jo-1 抗体【胞浆颗粒】：Jo-1 靶抗原是组胺酰-tRNA 合成酶
 - a) 该抗体对诊断 PM/DM 具有特异性，并常合并肺间质纤维化。
 - b) 多发性肌炎（PM）阳性率可达 40—50%。
 - c) PM 与硬皮病（DM）重叠的患者，阳性率可达 85%。
 - d) 抗 Jo-1 抗体被认为是肺病相关肌炎的标志性抗体。
- 9) 抗 PM-Scl 抗体
- 10) 抗组蛋白抗体（anti-histone antibody, AHA）【核均质型】

主要出现于药物诱导(普鲁卡因胺、卡马西平、异烟肼等)的狼疮样综合征患者中,也可出现在其他自身免疫病中(原发性胆汁肝硬化等)。

11) 抗线粒体 M2 抗体

3. 抗角蛋白抗体

原理: 抗角蛋白抗体(anti keratin antibody, AKA)是针对人类表皮的丝集蛋白的自身抗体,其易与食管角质层蛋白、上皮的角质基底层蛋白和角质棘层蛋白发生反应。故以大鼠食管粘膜作为标准基质进行检测。

检测方法: 间接免疫荧光法

临床意义: 主要见于 RFA 患者中, AKA 与 RF 在诊断 RA 时具有显著的相关性。AKA 是判断 RA 预后的一个**标志性抗体**,可先于疾病的临床表现,因此 AKA 对于早期诊断 RA 具有重要的临床意义,如与抗 CCP 抗体、RF 联合检测能进一步提高对 RA 的诊断及鉴别诊断。

4. 抗 CCP 抗体测定

原理: 抗环瓜氨酸肽抗体针对的主要的抗原表位是丝集蛋白中 瓜氨酸。采用合成的环瓜氨酸肽作为抗原基质进行检测,因此,称其为抗环瓜氨酸肽抗体。

检测方法: ELISA 法

临床意义: 抗 CCP 抗体已列为 RA 的分类诊断标准之一。在疾病早期即可阳性,有助于 RA 的早期诊断。并与 RA 的活动性相关。抗 CCP 抗体阳性患者更容易发生关节损害。特异性明显 高于 RF。

➤ 检验单的组合

	类风湿因子	抗角蛋白抗体	抗CCP抗体
定义	抗人或动物变性 Ig G 分子 Fc 片段上抗原决定簇的特异性抗体,无种属特异性。	是针对人类表皮的丝集蛋白的自身抗体。	RA 的分类诊断标准之一。RA 患者发病前 10 年即可检测出抗 CCP 抗体。
检测方法	免疫散射比浊法 定量方法	间接免疫荧光法 (IIF) 定性方法	酶联免疫吸附法 (ELISA) 定性与半定量
参考区间	RF < 20 U/ml	阴性	< 5 IU/ml
临床意义与评价	RF 滴度与 RA 患者的临床表现呈正相关,即随症状加重而效价升高。敏感性较高。	判断 RA 预后的一个标志性抗体,高滴度 AKA 的 RA 患者,常提示疾病较为严重。	该抗体有助于 RA 的早期诊断,提高 RA 患者的血清学检出率,且滴度与疾病的活动度相关。

类风湿组合

吉林大学第二医院检验报告单

2019年05月20日 住院

No. 20190520MYZ001

姓名: 性别: 女 年龄: 56 岁 样本类型: 血清 病区: 肾内科

住院 科室: 肾内科 床号: 35 临床诊断: *类风湿性关节炎

备注: 结合临床病史

检验项目	测定结果	单位	参考范围
1 抗角蛋白抗体 (IIF)	阳性		阴性
2 抗 RA33 抗体 (EIA)	< 25	U/ml	0 - 25
3 抗核周因子 (IIF)	阳性		阴性
4 抗环瓜氨酸肽抗体 (EIA)	200.0	RU/ml	0 - 5

多项指标联合检测,降低漏诊率,提高诊断率

5. 抗中性粒细胞胞浆抗体测定

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 是一组以人中性粒细胞胞浆各种成分为靶抗原,与小血管炎性疾病密切相关的自身抗体,是诊断血管炎的一种特异性指标。分为 cANCA、pANCA、xANCA

cANCA【胞浆型】: 抗蛋白酶 3 抗体 抗 PR3 抗体阳性见于韦格纳肉芽肿 (WG) 以及全身性血管炎

pANCA【核周型】: 主要对应抗髓过氧化物酶抗体抗 MPO 抗体,还见于抗弹性蛋白酶、抗组织蛋白酶、抗溶酶体、抗杀菌通透性增高蛋白、抗乳铁蛋白抗体等。阳性多见于显微镜下微血管炎、结节性多动脉炎、溃疡性结肠炎、原发性硬化性胆管炎。

➤ 检验单的组合

血管炎组合		2019年05月20日	
吉林大学第二医院检验报告单		门诊	
姓名:	性别: 女	年龄: 75 岁	No. 20190520MM004
门诊	科室: 肾病内科	样本类型: 血清	
备 注: 结合临床病史		临床诊断: *血管炎	
检验项目	测定结果	单位	参考范围
1 抗肾小球基底膜抗体 (EIA)	<20	U/ml	0 - 20
2 抗肾小球基底膜抗体 (IIF)	阴性		阴性
3 核周型-ANCA (IIF)	阴性		阴性
4 胞浆型-ANCA (IIF)	阳性		阴性
5 ANCA-MPO (EIA)	<20	RU/ml	0 - 20
6 ANCA-PR3 (EIA)	>200	RU/ml	0 - 20

6. 抗磷脂抗体测定

原理：抗磷脂抗体是针对一组含有磷脂结构抗原物质的自身抗体。包括抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACL)、抗磷脂酸抗体、抗磷脂酰丝氨酸抗体等。ACL 是以心磷脂为靶抗原的一种自身抗体。与内皮细胞或血小板膜上的磷脂结合，破坏细胞的功能，使前列腺素的释放减少、血小板黏附凝集功能增强，造成血液的高凝状态、引起血栓形成的重要因素。与红细胞结合，在补体的参与下，可致红细胞膜破裂造成溶血性贫血。

检测方法：ELISA 法

临床意义：

- 1) 见于抗磷脂综合征、SLE、RA、在急性脑血管病患者中；高水平的 IgG 型 ACL 抗体是预后不良的危险信号。
- 2) 约 70% 未经治疗的 ACL 阳性患者可发生自发性流产
- 3) 不孕不育、体检筛查的预警作用。除外梅毒等非自免病。

7. 抗平滑肌抗体检测（ASMA）

原理：抗平滑肌抗体（anti-smooth muscle antibody,ASMA）主要针对平滑肌多种细胞骨架成分包括多种肌动蛋白、肌球蛋白和微管等的自身抗体

临床意义：

- 1) 是 **I 型自身免疫性肝炎 (AIH)** 的血清学标志抗体该疾病患者中阳性率可达 90%，高滴度的 ASMA 特异性可达 100%。
- 2) 主要以 IgG 型为主。原发性胆汁性肝硬化与 AIH 重叠时，常以 IgG 型和 IgM 型的 ASMA 同时出现。
- 3) 急、慢性病毒性肝炎时易出现。

8. 淋巴细胞免疫表型检测

原理：淋巴细胞免疫表型检测是鉴别不同淋巴细胞的手段。通常采用淋巴细胞分化抗原的 CD 系统或细胞表面表达分子 进行分类。**HLA-B27** 主要是 AS 患者 T 淋巴细胞高表达的一种 表面分子。

检测方法：流式细胞术（常规方法）

临床意义：

- 1) 强直性脊柱炎 AS 患者 HLA-B27 阳性率高达 90%~96%，而普通人群 HLA-B27 阳性率仅 4%~9%。
- 2) HLA-B27 也可能在其他血清阴性脊柱关节疾病（反应性关节炎）中出现。

第三节 常见风湿性疾病的实验诊断

1. 类风湿关节炎 RA

检验项目选择与实验诊断路径：美国风湿病学会（ACR）对 RA 的诊断标准主要依据临床表现（累及关节数及滑膜炎）和实验室检测（RF、抗 CCP 抗体、CRP 及 ESR 检测）进行综合诊断：提检**炎症标志物**（ESR 和 CRP）、两个**自身抗体**（RF 及抗 CCP 抗体）。

若条件允许，可联合检测抗 AKA 抗体及抗 APF 抗体。

RA 相关的自身抗体谱（新）（8）：类风湿因子（RF）、抗 CCP 抗体、抗角蛋白抗体（AKA）、抗核周因子（APF）、抗聚角蛋白微丝蛋白抗体（AFA）、抗 MCV 抗体（Sa）、抗 RA33 抗体、葡萄糖-6-磷酸异构酶（GPI）抗原

类风湿组合		2019年05月20日	
吉林大学第二医院检验报告单		No. 20190520MYZ001	
姓名:	性别: 女	年龄: 56 岁	样本类型: 血清
住院	科室: 肾内科	床号: 35	病区: 肾内科病房
备注:	临床诊断: *类风湿性关节炎		
备 注:	结合临床病史		
检验项目	测定结果	单位	参考范围
1 抗角蛋白抗体(IIF)	阳性		阴性
2 抗RA33抗体(EIA)	<25	U/ml	0 - 25
3 抗核周因子(IIF)	阳性		阴性
4 抗环瓜氨酸肽抗体(EIA)	200.0	RU/ml	0 - 5

2. 系统性红斑狼疮 SLE

是一种典型的自身免疫性疾病。它的发病与家族遗传、紫外线照射、体内雌激素水平、某些药物、食物及感染有关。常常累及多系统，因此临床表多种多样。首发症状也是多种多样，常常不典型。

临床表现：

- 1) 全身表现：发热、疲乏……
- 2) 皮肤和粘膜：颧部红斑、蝶形红斑、盘状红斑、非特异表现（光敏感、脱发、手足掌面和甲周红斑、雷诺现象、口腔溃疡、结节性红斑、网状青斑）……
- 3) 关节和肌肉：关节炎、肌痛、肌无力、肌炎、股骨头坏死……
- 4) 肺部表现：浆膜炎、慢性狼疮性肺炎、肺动脉高压、急性出血性肺炎……
- 5) 肾脏损害：肾实质（蛋白尿、血尿、管型尿）、肾间质（酸中毒、高血压）、尿毒症……
- 6) 神经系统：神经性（癫痫、偏瘫、蛛网膜下腔出血、周围神经）、精神性（思维障碍、情感障碍、行为障碍）……
- 7) 心脏表现：心包炎、心肌受累……
- 8) 消化系统：急腹症（急性腹膜炎、胰腺炎）、非特异表现（恶心、呕吐、腹痛、腹泻）……
- 9) 血液系统：贫血、白细胞减少、血小板减少……
- 10) 合并症：感染、高血压、糖尿病、乙肝……

检验项目选择与实验诊断路径：在 SLE 中自身抗体检测是分类诊断标准之一。ACR 指出 SLE 分类诊断标准包括：**临床标准 11 条、免疫标准 6 条**（ANA 阳性、抗 Sm 抗体阳性、抗 ds-DNA 抗体、抗磷脂抗体阳性、低补体、直接 Coombs 试验阳性）符合 4 项或以上者，其中必须有一条临床标准和一条免疫标准即可诊断 SLE.SLE 是具有代表性的自身免疫性疾病。

代表性抗体	检出率	临床意义
抗dsDNA抗体	40% - 90%	对SLE具有很高的特异性，与疾病活动性相关。大部分的SLE患者在出现临床症状数年前即可检测到dsDNA抗体
抗核小体抗体	40% - 70%	严重狼疮肾炎的生物标志物，抗体滴度与病情活动性相关
抗Sm抗体	5% - 40%	SLE标志抗体
抗核糖体P蛋白抗体	10%	高特异性抗体，在伴有精神症状的SLE患者中检出率更高
抗组蛋白抗体	药物诱导SLE 95%-100% SLE 50%	常见于药物（普鲁卡因胺，肼苯哒嗪等）诱导的红斑狼疮
抗增殖型细胞核抗原抗体PCNA	3-5%	高特异性抗体，与血小板减少相关

标志性抗体：

- 1) 抗 Sm 抗体，主要在系统性红斑狼疮中出现，阳性率为 30%。在其他疾病中几乎不出现，是红斑狼疮的标记性抗体，特异性高，但敏感性差，对于早期不典型的红斑狼疮诊断有很大的帮助。
- 2) 抗 ds-DNA 抗体可存在于多种弥漫性结缔组织病中，只是在系统性红斑狼疮中阳性率和滴度较其他病为高，为标志性抗体。抗体的滴度通常与疾病的活动性密切相关，是系统性红斑狼疮活动性的监测指标之一
- 3) 抗核糖体 P 蛋白，亦是系统性红斑狼疮的标志性抗体，与弥漫性神经损伤型 SLE 有关。

特异性抗体：

相关性抗体：SS-DNA 抗体，Ro52 抗体在多种疾病中均有检出，为相关性抗体。

3. 多发性肌炎和皮肌炎

是指一组以对称性近端肌无力和骨骼肌特发性炎症为主要表现的炎性疾病。

检验项目选择与实验诊断路径：PM 主要依据临床表现（近端肌无力）、病理活检（横纹肌肌纤维变性和间质炎症）及其他辅助检查(骨骼肌肌源性的肌酶增高、肌电图示肌源性改变)进行诊断，再加上皮疹可诊断 DM.当疑似 PM/DM 患者时，应进行肌酶、ANA、免疫球蛋白、炎性指标及相关自身抗体的检测，特别是抗 Jo-1 抗体和抗 Mi-2 抗体对于该病诊断具有一定特异性。

最新进展：自身抗体检测已有肌炎谱，相关项目联合检测，提高诊出率。

多发性肌炎和皮肌炎：

- 1) 抗 Jo-1 抗体阳性率 30—50%
- 2) ENA 抗体谱血清中抗 Jo-1 抗体和抗 Mi-2 抗体阳性
- 3) 活动期免疫球蛋白明显增高
- 4) 活动期血沉加快、CRP 升高

4. 原发性胆汁性肝硬化

是一种多因素的自免病，病因不明，好发于中老年女性，可导致慢性进行性胆汁淤积性肝病。临床可无任何症状，也可表现乏力、瘙痒、黄疸

检验项目选择与实验诊断路径：诊断标准包括：临床表现和实验室检测指标。实验室指标：肝脏生化指标（碱性磷酸酶、r-GT 等）；抗线粒体抗体测定 M2 亚型。M2 亚型可在临床症状和肝功能异常前数年出现。也可出现 gp210 和 SP100 等抗体。

临床应用：PBC 与病毒性肝炎、自身免疫性肝炎的临床表现相似，但治疗策略不同。慢活肝（胆汁淤积型）可有胆汁淤积及组织学上胆管异常，检查肝炎病毒，排除慢活肝，短期皮质激素治疗的效果观察有助于区别这两种病。

原发性胆汁性肝硬化（primary biliary cirrhosis, PBC）

- 1) 抗线粒体（AMA-M2）型抗体阳性，阳性率 90—95%
- 2) 部分患者可出现 ANA 阳性
- 3) 伴有 IgM 升高为主的多克隆免疫球蛋白升高

原发性胆汁性肝硬化 PBC 中的自身抗体

抗体类型	抗体名称	临床意义
	AMA	PBC血清学标志。
	AMA-M2	PBC血清学标志，AMA-M2亚型对于PBC特异性更高。
	M2-3E	PBC血清学标志，M2-3E 较AMA-M2 敏感度更高。
抗核点抗体	Sp100	PBC较高诊断价值，尤其对于AMA阴性的PBC患者。
	PML	PBC较高诊断价值，尤其对于AMA阴性的PBC患者。
抗核膜抗体	gp210	PBC较高诊断价值，尤其对于AMA阴性的PBC患者。

5. 自身免疫性肝炎

是一类以自身免疫反应为基础，以多种自身抗体、高免疫球蛋白血症为特征的慢性肝脏免疫炎性疾病。

检验项目选择与实验诊断路径：按照临床表现和血清学不同可分为 I、II、 III 和重叠综合征四型。首先排除病毒性肝炎，应该提检肝炎病毒检测，甲、乙、丙、戊型的血清标志物检测明确病毒性肝炎的诊断。

在 AIH 中与肝功有关的酶、免疫球蛋白升高，PBC 相关抗体（AMA-2-M2、 gp210 抗体及 SP100 抗体）异常可进行鉴别诊断。ANA、ASMA、抗肝肾微粒体（LKM）、抗肝细胞胞浆抗原 I 型抗体（LC-1）、抗可溶性肝抗原抗体(SLA) /抗肝胰抗体（LP）进行自身免疫性肝炎分型。

自身免疫性肝炎

- 1) ANA 阳性
- 2) 抗平滑肌抗体(ASMA)阳性率 90%
- 3) 部分 I 型可检出抗肌动蛋白抗体
- 4) 部分 II 型可检出抗肝肾微粒体抗体 (LKM)
检测: IIF, ELISA, 免疫印迹
阳性率: 成人 ~1% 儿童 AIH
靶抗原: 细胞色素 (p450 2D6)
丙型肝炎也会出现阳性 (1-2%)
- 5) 部分 III 型可检出抗可溶性肝抗原 / 抗肝胰抗原抗体(抗 SLA/抗 LP)
肝胰抗原, LP (Berg, 1981)可溶性肝抗原, SLA (Manns, 1987)
检测: ELISA, 免疫印迹
阳性率: 10-30%
- 6) 伴有 IgG 升高为主的多克隆免疫球蛋白升高

自身免疫性肝病检测 (荧光法+印迹法)				2019年04月25日					
吉林大学第二医院检验报告单				No. 20190425MYN00					
姓名: [REDACTED]		性别: 女		年龄: 44 岁		样本类型: 血清			
门诊: [REDACTED]		科室: 肝胆胰内科				临床诊断: *肝损害			
备注: 结合临床病史									
检验项目		结果	单位	参考范围	检验项目		结果	单位	参考范围
1 抗点状蛋白 (sp100)		阳性(+++)		阴性	13 抗肌内膜抗体 (IIF)		阴性		阴性
2 抗线粒体M2-3E抗体 (WB)		阳性(+++)		阴性	14 抗肝肾微粒体抗体 (II)		阴性		阴性
3 抗着丝粒蛋白A/B抗体		阴性		阴性	15 抗线粒体抗体 (IIF)		阴性		阴性
4 52kDa蛋白抗体 (WB)		阳性(+)		阴性	16 抗胆管抗体 (IIF)		阴性		阴性
5 抗线粒体M2-3E抗体 (E104)			↑ RU/ml	0 - 20	17 抗胃壁细胞抗体 (IIF)		阴性		阴性
6 抗早幼粒白血病蛋白		阴性		阴性	18 抗肝特异性蛋白抗体		阴性		阴性
7 抗包膜糖蛋白210(gp2)		阴性		阴性	19 抗线粒体M2抗体 (WB)		阴性		阴性
8 抗肝细胞溶质抗原抗体		阴性		阴性	20 ANA筛查 (IIF)		1:320		<1:100
9 抗可溶性肝抗原抗体		阴性		阴性	21 ANA荧光模型		核颗粒型		阴性
10 抗肝肾微粒体抗体 (WB)		阴性		阴性	22 ANA筛查 (IIF)		1:320		<1:100
11 抗平滑肌抗体 (IIF)		阴性		阴性	23 ANA荧光模型		核点型		阴性
12 抗肝细胞膜抗原抗体		阴性		阴性					

6. 强直性脊柱炎
是以骶髂关节和脊柱附着点炎症为主要症状的疾病。

HLA-B27 阳性

RF、AKA、抗 CCP 可使其与 RA 进行鉴别:

- 1) HLA-B27 阳性率 90%
- 2) 血清中抗核抗体阴性
- 3) RF 阴性
- 4) 活动期免疫球蛋白明显增高
- 5) 活动期血沉加快、CRP 升高

总结

1. 何为自身免疫性疾病
2. 何为抗核抗体
3. 系统性红斑狼疮的标志性抗体、特异性抗体, 有哪些?
4. 类风湿性关节炎常用实验室指标及其临床意义
5. 抗核抗体常见的荧光模型及其临床意义