•标准与共识•

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》（以下简称为《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**X±5**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**m**的证据分级、证据质量和 专家认可度及其**95%**可信区间**（95%C/）o**

**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

DOI: 10.3760/cma.j. issn. 1007-7480.2014.07.002

通信作者:栗占国，Email: [zgli99@aliyun.com](mailto:zgli99@aliyun.com) 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**、 **U|-RNP**、**SSA**、**SSB**、**Jo-l**、**Scl-70** 和核糖体 **P** 蛋白抗体 等口。抗**UrRNP**抗体可在多种风湿性疾病出现，但 高滴度抗**U.-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叫在一些 检测方法中常与抗**UrRNP**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 抗氨基酰**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%o**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**分类标准之一叫 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 损害相关的。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%**叫 常用的检测方 法为**ELISA o**

**2.1.5**抗**Clq**抗体：抗**Clq**抗体除与低补体血症尊 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冋。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、抗岛糖蛋白**I （p2GPl ）**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叫 检测**LA** 或抗 **CL-IgG/IgM** 或抗 **p2GP 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**的靶抗原有十余种，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**'81o 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**、过敏性紫瘢肾炎**（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回。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 **IIF0**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、特异性均较好四。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**ELISAo**

**2.2**自身免疫性肝病相关自身抗体

1. **A**田和**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%**凹。抗**SplOO**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. **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**-l（LKM-l）**抗体、抗肝细胞溶质**-KLC-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。
3. 抗线粒体抗体（**AMA）:AMA**是**PBC**的标志 性抗体，阳性率**90%~95%|121o**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**M9O 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”的标志性抗体冋。 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**4CAQP4）**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%|l4|o 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 神经节昔脂抗体与吉兰-巴雷综合征**（Guillain Barr& 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**a-**氨基**-3**-羟基**-5-**甲基异噁哇**-4-**丙酸（**AMPA**） 受体抗体、抗〉氨基丁酸-B（GABAb）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 的参考指标问。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）**、抗谷氨酸脱度酶**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㈣。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）**抗体是诊断薮质敏感 性肠病或乳糜泻的首选检测项目凹。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**ELISAo**

**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 JIF**、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lo

**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 选择性复查自身抗体，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**Ui-RNP**抗 体,**APS**诊断标准中的抗**CL**抗体、抗霹\***1**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）

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。

| 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［x±5（95%C/）J |
| **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：口**-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**：ni;**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:**n-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：**in** ；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：口-**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：口-**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**：□ -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：**n-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**％GP I**、**LA**等抗磷脂抗体的联合检测（证据分 级』-**2;**证据质量:**B）** | **8.58±1.26(8.11-9.05)** |
|  | 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 | **8.78±1.03(8.36~9.23)** |
| **11** | 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**:11-2;**证据质量:**A）** |  |
| **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：**U -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：**in ；**证据质量:a） | **9.12±1.00 (8.75-9.50)** |

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网。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**Ui-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%o**

**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四。

**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**（Fan**•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和中 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㈣。**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**B2GPI**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**p2GP 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、抗霹壮**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 **B2GPI**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^ 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 **MPOo**

**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（南方医科大学第二附属医院）;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）;石桂秀（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）;沈归松（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**I' J**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 …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）;姜傥（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）;高锋（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）;崔天盆（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）;赖舊（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

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recom- mendationsfJJ. BMJ, 2008, 336: 924-926.
2. Damoiseaux JG. Tervaert JW. From ANA to ENA: how to proceed?"], Autoimmun Rev, 2006, 5: 10-17.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosusfj]. Arthritis Rheum, 1982, 25: 1271-1277.
4. 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.
5. Gomez-Puerta JA, Burlingame RW, Cervera R. Anti-chromatin （anti-nucleosome） antibodies[J]. Lupus, 2006, 15: 408-411.
6. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, et al. Anti-Clq anti­bodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers]J], Lupus, 2011, 20: 1267-1274.
7. 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:* 2774­2782.
8. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic anti­bodies! J]. Lancet, 2006, 368: 404-418.
9. Aletaha D, Neogi T, Si Iman 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.
10. 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.
11. Muratori P, Muratori L, Ferrari R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cir- rhosis[JJ. Am J Gastroenterol ♦ 2003, 98: 431 -437.
12. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cir- rhosis[J]. Hepatology, 2009, 50: 291-308.
13. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et dl. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti- NMDAR encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2011, 10: 63-74.
14. Janus 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.
15. 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.
16. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes antibody stan­dardization program: first assay proficiency evaluation [J]. Dia­betes, 2003, *52:* 1128-1136.
17. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szab6 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.
18. Aginon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. Internation­al recommendations for the assessment of autoantibodies to cellu­lar antigens referred to as anti-nuclear antibodiesfj]. Ann Rheum Dis, 2014, 73: 17-23.
19. Meroni PL,Schur PH. ANA screening: an old test with new rec- ommendations[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69: 1420-1422.
20. 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）

[guide.medlive.cn](http://guide.medlive.cn/)

万方I

[自身抗体检测在自身免疫病中的临床应用专家建议](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201407002.aspx) [L^J 文献链接](http://g.wanfangdata.com.cn/)

|  |  |
| --- | --- |
| 作者： 作者单位： 刊名： | [中国免疫学会临床免疫分会](http://s.g.wanfangdata.com.cn/Paper.aspx?q=Creator%3a%22%e4%b8%ad%e5%9b%bd%e5%85%8d%e7%96%ab%e5%ad%a6%e4%bc%9a%e4%b8%b4%e5%ba%8a%e5%85%8d%e7%96%ab%e5%88%86%e4%bc%9a%22+DBID%3aWF_QK) [中华风湿病学杂志](http://c.g.wanfangdata.com.cn/periodical-zhfsbx98.aspx)1-11 :l!1 |
| 英文刊名： 年，卷（期）： | [Chinese Journal of Rheumatology](http://c.g.wanfangdata.com.cn/periodical-zhfsbx98.aspx)  2014,18(7) |

本文链接： [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201407002.aspx)\_zhfsbx98201407002.aspx