

ANCA 检测在非血管炎疾病诊断中的研究进展

赵玲莉

作者单位: 810003 西宁市, 青海大学附属医院检验科

【摘要】 抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies, ANCA) 分为胞浆型 ANCA 和核周型 ANCA, 是 ANCA 相关性血管炎的特异性诊断指标。近年来的研究发现, ANCA 与多种非血管炎疾病也存在着联系。ANCA 对结缔组织病 (如系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎) 肾脏受累或合并血管炎的检测价值较高。而核周型 ANCA 对炎症性肠病和慢性肝病的检测均有一定价值。尤其是对炎症性肠病中的克罗恩病和溃疡性结肠炎的鉴别诊断有较好的价值。然而, ANCA 在一些疾病中的意义和作用机制尚不明确, 仍需进一步的研究确证。另外, ANCA 在血管炎和肺血管炎中的靶抗原也不同, 因此, 对不同疾病靶抗原的研究是今后 ANCA 研究发展的方向。

【关键词】 抗中性粒细胞胞浆抗体; 非血管炎疾病; 系统性红斑狼疮; 类风湿性关节炎; 克罗恩病; 溃疡性结肠炎; 自身免疫性肝炎; 肝纤维化

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.013

抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies, ANCA) 是一类以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为靶抗原的自身抗体, 最初由 Davies 等^[1]于 1982 年发现于坏死性肾小球肾炎患者血清中。ANCA 主要是原发性小血管炎, 也称 ANCA 相关性血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) 的特异性诊断指标^[2]。通过间接免疫荧光法 (indirect immunofluorescence, IIF) 能够检测到两种常见的 ANCA 荧光模型: 胞浆型 ANCA (cytoplasmic ANCA, c-ANCA) 和核周型 ANCA (peri-nuclear ANCA, p-ANCA)。其中, c-ANCA 识别的靶抗原为蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3); 而 p-ANCA 主要识别的靶抗原为髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO), 除此之外, 还包括杀菌渗透性增强蛋白 (bactericidal/permeability-increasing protein, BPI)、乳铁蛋白 (lactoferrin, LF)、组织蛋白酶 G、弹性蛋白酶等^[3]。随着 ANCA 检测技术的发展, 不断有研究发现 ANCA 与多种非血管炎疾病也存在着联系, 如系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)、自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 等^[4]。本文对 ANCA 在非血管炎疾病诊断中的临床意义进行综述。

1 SLE、RA 等其他结缔组织病患者血清 ANCA 检测的临床意义

结缔组织病是一类以疏松结缔组织黏液样水肿及纤维蛋白样变性为病理基础的疾病, 包括 SLE、RA、皮肌炎、血管

炎等。自身抗体在这些疾病的诊断中具有重要作用, 如抗核抗体 (anti-nuclear antibody, ANA)、抗双链 DNA 抗体已经列入 SLE 的诊断标准。ANCA 作为原发性小血管炎的标志性抗体已经得到国际公认, 近年来, 在 SLE、RA 等许多其他结缔组织病患者中也陆续检测到 ANCA。

国内对 SLE、RA 患者中 ANCA 的阳性率报道不一。SLE 多数为 30% 左右^[5], 也有文献^[6]报道阳性率达 52%, 而国外报道^[7]的阳性率为 15%~20%。RA 中 ANCA 的阳性率为 16%~52%^[8]。在这些疾病中, p-ANCA 为主要表现形式, 而 c-ANCA 则很少见^[5,7], 且 p-ANCA 的靶抗原除了 MPO, 还包括 LF、组织蛋白酶 G、弹性蛋白酶、BPI 等^[9]。ANCA 在 SLE 发病机制中的作用尚不清楚, 但研究^[10]表明, ANCA 与 SLE 患者的肾脏受损密切相关, ANCA 阳性可提示狼疮血管炎且病情处于活动期。迟发性 (50 岁以上发病) 狼疮肾炎患者中 ANCA 检出率显著高于早发患者, 且迟发患者病情更严重, 提示 ANCA 阳性可能与狼疮肾炎患者的病情严重程度相关^[11]。ANCA 是 AAV 的标志性抗体, 而超过 95% 的 AAV 患者都有肾脏受累表现, ANCA 也是坏死性肾小球肾炎的标志性抗体^[12]。SLE 患者 ANCA 阳性可能提示临床上血管炎的存在, 或肾脏的受累, 从而判断 SLE 病情处于活动期。但 ANCA 是否可以作为 SLE 病情活动性的判断指标, 还需要在更多的研究中进一步验证。此外, Xu 等^[13]的研究还表明, ANCA 阳性还是 SLE 肠胃症状的独立预测因子。另一方面, 血管炎也是 RA 的基本病理改变之一, ANCA 在 RA 病程长短和病情严重性的评估中

也能起到一定作用^[8]。

对于常见的结缔组织病,如涉及到肾脏受累或血管炎的症状,应注意对 ANCA 的检测,以便在疾病进展到更为严重的程度之前给予恰当的治疗。在今后的研究中,一方面应加强常见结缔组织病中 ANCA 的检测,深入了解 ANCA 在这些疾病中的阳性趋势以及与临床表现之间的关联;另一方面也应当通过随访研究了解 ANCA 在这些疾病发展及治疗中的作用,并进一步开展 ANCA 病理机制的研究。

2 IBD 患者血清 ANCA 检测的临床意义

IBD 是一种病因尚不十分明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)两类。IBD 的诊断主要依靠对临床表现、内镜、影像学、病理组织学等检查结果的综合分析。但仍有 10% 的 IBD 患者经内镜和组织活检后仍无法区分 UC 和 CD^[14]。血清学指标在 IBD 的诊断和鉴别诊断中可以起到一定作用。

研究^[15]表明,一些 IBD 患者的血清中可以检测到 ANCA,以 p-ANCA 为主要表现形式,且 p-ANCA 在 UC 患者中的检出率明显高于 CD。p-ANCA 在中国人群 UC 和 CD 患者中的阳性率分别为 48%~60%和 8%^[16,17],与国外研究的结果基本一致。值得注意的是,抗酿酒酵母菌抗体(anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody, ASCA)也表现出在两种疾病中的不同特征,ASCA 更倾向于在 CD 患者血清中检出,而很少见于 UC 患者^[15]。因此,也有研究联合检测这两种抗体用于 UC 和 CD 的鉴别诊断。对 60 个研究的数据进行元分析(含 3841 例 UC 患者和 4019 例 CD 患者)^[18]的结果显示,p-ANCA-/ASCA+对 CD 诊断的敏感性为 54.6%,特异性为 92.8%;p-ANCA+/ASCA-对 UC 诊断的敏感性为 55.3%,特异性为 88.5%;而在青少年群体中,p-ANCA+/ASCA-对 UC 诊断的敏感性和特异性均有所提升,分别为 70.3%、93.4%。这些数据表明,ANCA 和 ASCA 是 UC 和 CD 特异但不敏感的指标,这两个指标在青少年群体中鉴别诊断 UC 和 CD 的作用更大。国内相关研究^[16]也表明,ANCA 或 ASCA 单项检测或许不能有效地筛选 IBD 患者,但两项指标联合检测有助于对 UC 和 CD 的鉴别诊断。然而,国内由于缺乏多地域大样本的研究,目前,ANCA 和 ASCA 对 UC 和 CD 鉴别诊断的价值仍存在分歧,在我国尚未达成共识^[19]。未来仍需要积极开展针对这一科学问题的研究,积累经验和数据,结合 IBD 在我国的流行病学特点研究 ANCA、ASCA 以及其他生物指标在 IBD 诊断和治疗中的作用。

另一方面,随着 ANCA 检测在 IBD 疾病中的开展,ANCA 在预测 IBD 病程、预后及术后风险等方面的作用也受到研究者的关注,但目前尚没有明确的结论。ANCA 与 UC 病程之间的联系在不同的研究中结果差异较大^[18],没有定论。回肠贮

袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)常用于手术治疗慢性 UC,但术后可能诱发储袋炎等并发症。一项分析的结果显示,ANCA 阳性的 UC 患者 IPAA 术后发生慢性储袋炎的风险比 ANCA 阴性的患者高,而急性储袋炎的发生风险与 ANCA 没有相关性^[20]。这一结果对于 UC 患者行 IPAA 术前的风险评估具有一定价值。但在我国,类似的研究较少,ANCA 对 UC 患者 IPAA 术后风险评估中的应用价值仍需要进一步探讨。

3 慢性肝病患者血清 ANCA 检测的临床意义

AIH、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)等慢性肝病患者的血清中常检测到 p-ANCA 阳性,且多为非典型 p-ANCA,即靶抗原是 MPO 之外的中性粒细胞胞浆蛋白。

AIH 的诊断多依靠抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, ASMA)和 ANA,而 ANCA 在 AIH 中也有较高的阳性率,文献^[21]报道的阳性率范围为 37%~96%。当患者体内缺失 ASMA、ANA 时,ANCA 检测能够为 AIH 的诊断提供重要信息^[22]。p-ANCA 对 AIH 预后预测的价值仍存在争议,但有研究^[23]表明,p-ANCA 阳性的患者炎症活动性更高,且预后更差。p-ANCA 也是 PSC 患者血清中常见的自身抗体,阳性率为 50%~88%,但特异性较差^[21]。慢性病毒性肝炎中也会出现 ANCA 阳性,但检出率较低^[24]。而乙型肝炎后肝硬化失代偿期患者中的 ANCA 检出率则明显升高,且 ANCA 阳性与肝炎活动指标血清 ALT、AST 存在关联,说明 ANCA 与肝炎活动性和肝功能损害有关^[25]。朱烨等^[26]的研究还发现,AIH 患者的 p-ANCA 多是由未知蛋白引起的,已知 p-ANCA 靶抗原中,BPI 在 AIH 中的阳性率最高。这一研究结果提示我们在后续研究中应关注对 ANCA 未知靶抗原的探索,将有利于对疾病致病机理等的研究。此外,值得注意的是,一项在 PBC 患者中开展的研究^[27]发现,PBC 患者中普遍检出 ANCA IgA 抗体阳性,以 IgA₂ 亚型为主,且伴有分泌成分。肠道黏膜免疫系统是这些 IgA 类抗体产生的主要部位,这一结果反映了这类抗体的存在可能与肝硬化患者常伴有的细菌感染相关,而细菌感染与抗体产生之间的因果关系还需要更深入的研究。

4 肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)患者血清 ANCA 检测的临床意义

PF 与 ANCA 之间的联系尚不十分清楚,相关的研究也比较少,但有学者^[28]认为 PF 可能是 AAV 累及肺部的临床表现之一,而此前并未受到重视。以往的研究表明,ANCA 阳性在 PF 中并不少见,且多以 MPO-ANCA 的形式出现,而这些患者通常会进展为血管炎。尽管 ANCA 相关 PF 与特发性 PF 在肺功能、支气管肺泡灌洗液分析和肺高分辨率 CT 等方面没有显著差异,但是 ANCA 相关 PF 患者的死亡率较高,提醒我们应当注意对 PF 患者进行 ANCA 检测,并且应该对

MPO-ANCA 阳性的 PF 患者进行监测,及早掌握患者进展为血管炎的风险,减少这种疾病可能带来的危害^[28]。

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是一种侵犯多脏器的遗传性疾病。研究^[29]表明,肺部 CF 与铜绿假单胞菌的感染有关,可致气道黏液梗阻和进行性肺组织坏死。研究^[30]表明,BPI-ANCA 是铜绿假单胞菌感染致 CF 的生物标志物,BPI-ANCA 水平与肺部铜绿假单胞菌感染和肺损伤的严重程度有关,且 BPI-ANCA 阳性患者常预后不良。BPI-ANCA 产生的原因可能是铜绿假单胞菌感染刺激机体发生免疫反应并累积 BPI 所致^[30]。

5 结语

ANCA 长期以来被认为是 AAV 的特异性自身抗体指标。随着 ANCA 检测的推广普及,越来越多的疾病中也可以检测到 ANCA,且 ANCA 与这些疾病临床表现、病情活动性、预后等相关的知识也在不断累积。但这些研究大多没有确定性的结论,仍需要后续积累丰富的临床资料、科学地设计实验来进一步验证。值得注意的是,在血管炎中,ANCA 的靶抗原以 PR3 和 MPO 为主,而在非血管炎疾病中,则以不典型 ANCA、不典型 ANCA 靶抗原居多。这提示我们,在非血管炎疾病中研究 ANCA,一方面要注重 IIF 与靶抗原检测,如 ELISA 检测技术的结合,不仅区分不同的荧光模型,更要鉴定在不同疾病中起作用的 ANCA 靶抗原;另一方面,目前已鉴定出的 ANCA 靶抗原数量较少,后续应通过分子生物学等手段加强对 ANCA 特异性抗原的识别和鉴定。只有充分了解 ANCA,才能在实践中更好地使用他。此外,不同 Ig 类型的 ANCA 检测也应引起注意,如 IgA 型 ANCA 也可能在与肠道黏膜免疫异常相关的疾病中起作用。

虽然 ANCA 在多种自身免疫性疾病发病机制中的作用尚不清楚,但有研究^[31]认为,ANCA 可以通过多种途径发挥其病理作用,如介导中性粒细胞活化、激活血管内皮细胞、参与细胞免疫、干扰体液免疫等。不同抗原特异性的 ANCA,其致病机理可能亦有所不同,后续研究中也应考虑靶抗原对 ANCA 致病机制的影响。

6 参考文献

- 1 Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, 285: 606.
- 2 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013, 65: 1-11.
- 3 Vassilopoulos D, Hoffman GS. Clinical utility of testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1999, 6: 645-651.
- 4 Csernok E. ANCA testing: the current stage and perspectives. *Clin*

- Exp Nephrol*, 2013, 17: 615-618.
- 5 叶荻庆, 向瑜, 张莉萍. 系统性红斑狼疮患者抗中性粒细胞胞浆抗体的临床相关性及其意义. *重庆医学*, 2011, 40: 246-247.
- 6 孔凡慧. 血清 ANCA 检测在结缔组织病中的临床意义探讨. *上海预防医学*, 2013, 25: 700-701.
- 7 Sen D, Isenberg DA. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2003, 12: 651-658.
- 8 Spoerl D, Pers YM, Jorgensen C. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis: two case reports and review of literature. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2012, 8: 19.
- 9 Wiik A, Stummann L, Kjeldsen L, et al. The diversity of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) antigens. *Clin Exp Immunol*, 1995, 101: 15-17.
- 10 Yu F, Tan Y, Liu G, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int*, 2009, 76: 307-317.
- 11 Tang Z, Chen D, Yang S, et al. Late onset lupus nephritis: analysis of clinical manifestations and renal pathological features in Chinese patients. *Rheumatol Int*, 2011, 31: 1625-1629.
- 12 赵明辉, 章友康, 刘玉春. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关小血管炎的系统表现. *中华内科杂志*, 2000, 39: 50.
- 13 Xu D, Yang H, Lai CC, et al. Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations. *Lupus*, 2010, 19: 866-869.
- 14 Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res*, 2012, 159: 313-325.
- 15 Papp M, Norman GL, Altorjay I, et al. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 2028-2036.
- 16 张蜀澜, 李永哲, 李磊, 等. 联合检测炎症性肠病患者抗酿酒酵母细胞抗体和抗中性粒细胞抗体的临床意义. *中华检验医学杂志*, 2008, 31: 1142-1146.
- 17 刘建湘, 普程伟, 王化虹, 等. 血清学抗体检测对炎症性肠病的诊断价值. *中华内科杂志*, 2008, 47: 668-669.
- 18 Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 2410-2422.
- 19 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗共识意见(2012 年·广州). *中华内科杂志*, 2012, 51: 818-831.
- 20 Singh S, Sharma PK, Loftus EV, et al. Meta-analysis: serological markers and the risk of acute and chronic pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37: 867-875.

- 21 Deniziaut G, Ballot E, Johanet C. Antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies (ANCA) in autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013, 37: 105-107.
- 22 Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*, 2009, 29: 241-253.
- 23 De Riva V, Celadin M, Pittoni M, et al. What is behind the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in chronic liver disease? *Liver Int*, 2009, 29: 865-870.
- 24 谭立明, 彭卫华, 董叶, 等. MPO、ANCA、SMA 及 ANA 抗体联合检测对自身免疫性肝炎的诊断意义. *山东医药*, 2008, 48: 114-115.
- 25 胡滨, 林向阳. 慢性乙型肝炎及肝硬化患者血清抗中性粒细胞胞浆抗体的表达. *中华内科杂志*, 2004, 43: 375-376.
- 26 朱烨, 孙贞, 杨再兴, 等. 自身免疫肝病患者抗中性粒细胞胞浆抗体的检测及临床意义. *现代免疫学*, 2007, 27: 504-507.
- 27 Papp M, Sipeki N, Vitalis Z, et al. High prevalence of IgA class anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is associated with increased risk of bacterial infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 2013, 59: 457-466.
- 28 Yamada H. ANCA: associated lung fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32: 322-327.
- 29 Lindberg U, Carlsson M, Lofdahl CG, et al. BPI-ANCA and long-term prognosis among 46 adult CF patients: a prospective 10-year follow-up study. *Clin Dev Immunol*, 2012: 370107.
- 30 Aanaes K, Rasmussen N, Pressler T, et al. Extensive endoscopic image-guided sinus surgery decreases BPI-ANCA in patients with cystic fibrosis. *Scand J Immunol*, 2012, 76: 573-579.
- 31 Preston GA, Yang JJ, Xiao H, et al. Understanding the pathogenesis of ANCA: where are we today? *Cleve Clin J Med*, 2002, 69: SII51-SII54.

(收稿日期: 2014-04-23)

(本文编辑: 李霖)