

# 抗核抗体谱联合唇腺活检对干燥综合症的诊断价值

尹春琼 王宁 白志瑶 董静 刘永红 刘玲丽 涂焱杰

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院检验科(尹春琼、王宁、白志瑶), 风湿免疫科(董静、刘永红), 病理科(刘玲丽、涂焱杰)

通信作者: 尹春琼, Email: 1937403511@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.007

**【摘要】** 目的 探讨抗核抗体(ANA)、抗干燥综合征(SS)抗体(包括抗 SSA 和抗 SSB)、抗 Ro-52 以及唇腺活检病理联合检测对 SS 患者的诊断价值。**方法** 采集 2015 年 9 月—2019 年 9 月曲靖市第二人民医院 76 例门诊及住院确诊 SS 患者的血清标本, 分别采用间接免疫荧光法(IIF)检测 ANA, 采用线性免疫印迹法(LIA)检测抗 SSA、抗 SSB 和抗 Ro-52, 并对所有受检者进行唇部小唾液腺活检。观察各项临床评价指标的阳性率, 分析单项或联合检测对 SS 的诊断价值。**结果** 共纳入 SS 患者血清标本 76 份。单项检测显示, ANA、抗 SSA、抗 SSB、抗 SSA/SSB、抗 Ro-52 和唇腺活检的阳性率分别为 90.79% (69/76)、76.31% (58/76)、71.05% (45/76)、15.78% (12/76)、68.42% (52/76) 和 84.21% (64/76)。联合检测显示, ANA 联合抗 SSA、ANA 联合抗 SSB、ANA 联合抗 Ro-52 的阳性率均为 100.0%, ANA 联合唇腺活检的阳性率最低(80.3%), 抗 SSA 联合抗 SSB 的阳性率为 97.4%, 抗 SSB 联合抗 Ro-52 的阳性率为 94.7%。**结论** ANA 联合 ANAs、唇腺活检可作为自身免疫性疾病 SS 诊断较好的初筛指标, 抗 SSA 联合抗 SSB 双阳性对 SS 具有较高的临床诊断价值。

**【关键词】** 抗核抗体; 抗干燥综合征抗原 A 抗体; 抗干燥综合征抗原 B 抗体; 抗 Ro-52; 唇腺活检; 临床价值

## Diagnostic value of antinuclear antibody and antinuclear antibody spectrum combined with labial gland biopsy for Sjogren syndrome

Yin Chunqiong, Wang Ning, Bai Zhiyao, Dong Jing, Liu Yonghong, Liu Lingli, Tu Yijie. Department of Clinical Laboratory, Second People's Hospital of Qujing City, Qujing 655000, Yunnan, China (Yin CQ, Wang N, Bai ZY); Department of Rheumatology and Immunology, Second People's Hospital of Qujing City, Qujing 655000, Yunnan, China (Dong J, Liu YH); Department of Pathology, Second People's Hospital of Qujing City, Qujing 655000, Yunnan, China (Liu LL, Tu YJ)

Corresponding author: Yin Chunqiong, Email: 1937403511@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the diagnostic value of combination of anti-nuclear antibody (ANA), anti-Sjogren syndrome (SS) antibodies (anti-SSA and anti-SSB), anti-Ro-52 antibody and lip gland biopsy pathology test for SS patients. **Methods** From January 2015 to September 2019, the serum samples of 76 outpatients and inpatients diagnosed with SS in Second People's Hospital of Qujing City were collected. ANA was detected by indirect immunofluorescence (IIF); anti-SSA, anti-SSB and Ro-52 were detected by linear immunoblotting (LIA). In addition, all the subjects were examined for small salivary gland biopsy, the positive rate of each clinical evaluation index was observed, and the diagnostic value of single or combined detection for SS was analyzed. **Results** A total of 76 serum samples from SS patients were included. Single test showed that the positive rates of ANA, anti-SSA, anti-SSB, anti-SSA/SSB, anti-Ro-52 and labial gland biopsy were 90.79% (69/76), 76.31% (58/76), 71.05% (45/76), 15.78% (12/76), 68.42% (52/76) and 84.21% (64/76), respectively. Combined test showed that the positive rates of ANA combined with anti-SSA, ANA combined with anti-SSB and ANA combined with anti-Ro-52 were all 100.0%. The positive rate of ANA combined with labial gland biopsy was the lowest (80.3%). The positive rate of anti-SSA combined with anti-SSB was 97.4%, and the positive rate of anti-SSB combined with anti-Ro-52 was 94.7%. **Conclusion** ANA combined with ANAs and labial gland biopsy can be used as better

screening indicators for the diagnosis of autoimmune disease SS, and anti-SSA combined with anti-SSB double positive has high clinical diagnostic value for SS.

**【Key words】** Antinuclear antibody; Anti-Sjogren's syndrome A; Anti-Sjogren's syndrome B; Anti-Ro-52; Labial gland biopsy; Clinical value

干燥综合征 (sjogren syndrome, SS) 是一种以淋巴细胞灶性浸润和外分泌腺功能损伤为特征的病因未明的慢性炎症性自身免疫性疾病, 多发于 40~60 岁年龄段人群, 发病率为 0.5%~1.0%, 居风湿科自身免疫系统疾病第 2 位<sup>[1]</sup>, 女性发病率高于男性。SS 的主要临床表现为口干、眼干, 病情严重时可导致全身多器官及多系统受累<sup>[2]</sup>。2002 年 SS 国际分类 (诊断) 标准和 2012 年 SS 美国风湿病学会分类 (诊断) 标准中, 将抗 SSA 和抗 SSB 血清学阳性作为诊断标准<sup>[3-4]</sup>。有研究表明, 抗 SSA/SSB 阳性的 SS 患者超过 50%<sup>[5]</sup>, 抗 SSA 和抗 SSB 阳性率分别为 33%~74% 和 23%~52%<sup>[6]</sup>, 且单独表现抗 SSA 阳性患者比单独表现抗 SSB 阳性患者更多见, 但 SS 患者抗 SSB 阳性可提示临床病情更严重。1968 年由 Chisholm 第一次提出以唇部小唾液腺活检 (简称唇腺活检) 替代大涎腺活检并广泛用于诊断 SS, 具有较高临床诊断价值。分析本院门诊及住院 SS 患者的抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA)、抗 SS 抗体 (包括抗 SSA 和抗 SSB)、抗 Ro-52 联合唇腺活检病理检测结果, 旨在为临床提供更有意义的检验组合, 减少漏诊和误诊, 现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 9 月—2019 年 9 月本院 76 例门诊或住院 SS 患者, 其中男性 12 例, 女性 54 例; 平均年龄 (46.0±9.0) 岁; 所有患者诊断均符合 2012 年美国风湿病学会 SS 的分类标准。

**1.2 仪器与试剂** ANA 检测试剂盒和 ANA 谱 (ANAs) 免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 检测试剂盒 (欧蒙印迹法) 均购自德国欧蒙公司, 免疫印迹仪为德国欧蒙公司 EUROBlot-Master II, 膜条扫描仪为日本佳能扫描仪 LIDE 120, 荧光显微镜为德国欧蒙公司 Eurostar III plus。

## 1.3 检测方法

**1.3.1 标本采集** 用真空负压采血管收集 SS 患者清晨空腹不抗凝肘静脉血约 3~5 mL, 以 3 500 r/min (离心半径 10 cm) 离心 15 min, 立即分离血清进行 ANA 和 ANAs 检测, 并对所有受检者进行唇腺活检。操作过程严格按试剂盒说明书及标准操作规程执行。

**1.3.2 ANA 检测** ANA 检测采用间接免疫荧光法

(indirect immunofluorescence, IIF), 血清抗体稀释度分别为 1:100、1:320、1:1 000、1:3 200, 抗体效价  $\geq 1:100$  即 ANA 阳性。

**1.3.3 ANAs 检测** ANAs 检测采用线性免疫印迹法 (line immuno assay, LIA), 患者膜条与标准谱膜条显色位置对比, 相应抗体位置阳性, 即视为膜条阳性。

**1.3.4 唇腺活检** 由临床医生对所有 SS 患者进行唇部小唾液腺活检, 病理科医生出具报告。所有实验室操作人员均曾接受为期半年的专业进修培训并具有主管检验技师级以上职称。经唇腺活检病理检测确诊标准: 唇腺活检提示局灶性淋巴细胞性涎腺 (focallymphocyticaladenitis, FLS) 的淋巴细胞灶  $\geq 1$  个 (4 mm<sup>2</sup> 组织内至少 50 个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为 1 个灶) 为阳性标准, 即灶性指数 (focus score, FS)  $\geq 1$ 。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析, 计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

**2.1 SS 各指标检测结果** 76 例 SS 患者血清样本中, ANA 阳性率最高, 唇腺活检次之, 抗 SSA/SSB 阳性率最低。见表 1。

表 1 SS 患者血清样本各项临床评价指标检测结果

检测项目	总样本数 (份)	阳性数 (份)	阳性率 (%)
ANA	76	69	90.79
抗 SSA	76	58	76.31
抗 SSB	76	45	71.05
抗 Ro-52	76	52	68.42
唇腺活检	76	64	84.21

**2.2 自身抗体联合唇腺活检诊断 SS 结果** ANA+ 抗 SSA、ANA+ 抗 SSB、ANA+ 抗 Ro-52 阳性率均为 100.0%, 抗 SSA+ 抗 SSB 阳性率均较好 (97.3%), ANA+ 唇腺活检的阳性率最低 (80.3%)。见表 2。

表 2 ANA、ANAs 联合唇腺活检诊断 SS 的阳性率

联合检测项目	总样本数 (份)	阳性数 (份)	阳性率 (%)
ANA+ 抗 SSA	76	76	100.0
ANA+ 抗 SSB	76	76	100.0
ANA+ 抗 Ro-52	76	76	100.0
ANA+ 唇腺活检	76	61	80.3
抗 SSA+ 抗 SSB	76	74	97.4
抗 SSB+ 抗 Ro-52	76	72	94.7

### 3 讨论

我国 SS 发病率为 0.3%~0.7%, 其中老年人群发病率高达 3%~4%<sup>[2]</sup>。SS 等慢性自身免疫性疾病的女性发病人数明显高于男性, 比例约为 7:1, 发病年龄集中在 40~60 岁, 且随年龄增加发病率增高。唇腺活检目前已被广泛应用于 SS 诊断, 尤其是改良式唇腺活检术, 具有创伤小、无需缝合拆线和伤口愈合快等优点, 患者依从性较好, 易于接受, 且操作简便, 极少出现并发症。有研究表明, ANA 在多种结缔组织疾病中均有表达<sup>[7]</sup>, 且阳性率均较高, 但在许多健康老年人群中也能检测到低效价 ANA, 且特异性较差。因此, ANA 可作为自身免疫性疾病的初筛指标, 但不能作为 SS 的主要诊断指标, 应进一步行 ANAs 检测和唇腺活检病理检测确诊。

本研究血清 ANA、ANAs 和唇腺活检结果显示, 76 例 SS 患者的 ANA 阳性率为 90.7%; ANAs 以抗 SSA、抗 SSB 和抗 Ro-52 检出阳性为主, 阳性率分别为 76.31%、71.05% 和 68.42%; 唇腺活检阳性率占 84.21%。目前临床诊断 SS 最常用的自身抗体是抗 SSA 和抗 SSB<sup>[8]</sup>, 其中抗 SSB 诊断 SS 特异性更高<sup>[9]</sup>, 但上述两种抗体均存在局限性, 抗 SSB 对 SS 的诊断阳性率相对较低, 而抗 SSA 在系统性红斑狼疮等许多其他自身免疫性疾病中阳性率亦较高, 易造成 SS 的漏诊和误诊<sup>[10]</sup>。抗 Ro-52 在许多其他自身免疫性疾病中阳性率较高, 故抗 Ro-52 不能作为 SS 的特异性诊断指标。

本组患者各项自身抗体联合唇腺活检结果表明, 抗 SSA 联合抗 SSB 的阳性率为 97.3%, 临床诊断价值较高; 而 ANA 联合 ANAs 的诊断阳性率高, ANA 联合唇腺活检的诊断阳性率为 80.3%。由此可见, ANA 联合 ANAs、唇腺活检可作为自身免疫性疾病初筛的较好指标, 且阳性检出率较高。而抗 SSA 联合抗 SSB 双阳性对临床诊断原发性 SS 具有很好的诊断价值。唇腺活检手术并发症较小, 多为短期可消失的并发症, 包括淤青、疼痛、出血、感染等, 长期并发症为唇部感觉异常, 发生率约为 0%~6%<sup>[11-12]</sup>。唇腺活检虽然为有创检查, 但可行性好, 侵袭性较小, 敏感性和特异性均较高, 且被较为广泛的应用于 SS 患者临床诊断中, 与血清学及眼部检查等指标存在较好的相关性。尤其针对年龄较

小、抗 SSA/SSB 阴性以及长期伴口干、眼干等症状的疑似 SS 患者, 唇腺活检可作为诊断 SS 的金标准。

综上所述, 在 SS 患者临床诊断中采用联合 ANA、抗 SSA、抗 SSB 及抗 Ro-52 以及唇腺活检病理检测能够提高 SS 阳性检出率及诊断的特异性和准确率, 避免单项检查所致的误诊、漏诊延误患者治疗时机, 对 SS 的筛查和诊断治疗有重要临床价值, 值得临床推广应用。

### 参考文献

- Henriksson G. Presymptomatic autoantibodies in Sjögren's syndrome: what significance do they hold for the clinic? [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(7): 815-817. DOI: 10.1586/1744666X.2014.922877.
- 张芮君, 何菁. 2015 年欧洲抗风湿联盟关于原发性干燥综合征腺外系统累及的专家建议 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20(2): 144-144. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-7480.2016.02.018.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 554-558. DOI: 10.1136/ard.61.6.554.
- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(4): 475-487. DOI: 10.1002/acr.21591.
- Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2008, 87(4): 210-219. DOI: 10.1097/MD.0b013e318181e6af.
- Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles [J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(1-2): 15-26. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.03.001.
- 张建实. ANA、SSA、SSB 检测对临床诊断干燥综合征的意义 [J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(9): 2094-2094.
- 乔娜, 王心声, 樊应俊, 等. SSA、SSB 及 SS56 在干燥综合征患者唇腺组织中表达的研究 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2015, 44(3): 140-143.
- 陆慧琦, 李畅, 叶伟民, 等. ANA 和 ENA 检测在自身免疫性疾病中的应用评价 [J]. *现代免疫学*, 2011, 31(1): 56-59.
- 吴艳涛, 杨璐. 原发性干燥综合征诊断中 ANA、SSA 和 SSB 检测的临床意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(20): 1672-1674. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.20.001.
- Langerman AJ, Blair EA, Sweiss NJ, et al. Utility of lip biopsy in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome [J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(6): 1004-1008.
- Teppo H, Revonta M. A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(7): 1099-1103. DOI: 10.1007/s10067-006-0457-1.

(收稿日期: 2019-10-29)

(本文编辑: 张耘菲)