

文章编号: 1001-764X(2012)10-758-04

自身抗体能否预测自身免疫病?*

李晓明(南京军区南京总医院全军临床检验医学研究所, 南京 210002)



作者简介:李晓明, 1962 年生, 主任技师, 教授, 博士研究生导师。现任南京军区南京总医院解放军临床检验医学研究所副所长, 临床中心实验科主任。分别于 1985 年和 1988 年毕业于第二军医大学, 获医学学士和微生物免疫学医学硕士学位; 2004 年毕业于南京大学生命科学院, 获生物化学和分子生物学专业理学博士学位。2003 年至 2004 年作为笹川医学奖学金研究学者在日本东京医科大学做客座研究。目前担任中国免疫学会和中国微生物学会理事、南京军区医学检验委员会主任委员、江苏省临床检验学会副主任委员、中国医师协会检验医师分会常务委员、中华医学会检验分会委员、解放军检验医学委员会常务委员、江苏省免疫学会常务理事及副秘书长、江苏省微生物学会常务理事, 《中华检验医学杂志》、《医学研究生学报》等编委, 《临床检验杂志》副主编。

主要从事自身免疫病实验诊断和发病机制研究。作为主研者承担多项国家自然科学基金、全军青年科研、江苏省自然科学、江苏省“135 工程”、“科教兴卫”医学重点人才、江苏省“六大人才高峰”等基金课题。共获江苏省科技进步二等奖 1 项, 军队科技进步二等奖 2 项、军队医疗成果二等奖 1 项, 中华医学科技奖三等奖 1 项。主编和副主编著作各 2 部, 发表论文 100 余篇, 其中第一作者/通信作者 50 余篇, SCI 收录论文 11 篇。

曾被全国妇联、民委授予“全国各族妇女团结进步先进个人”称号; 获江苏省“青年科技奖”; 南京军区“优秀中青年科技人才”、“科技英才奖”; 南京市“五四劳动奖章”、“三八红旗手”。分别于 2001 年和 2007 年被江苏省卫生厅评为江苏省“135 工程”和“科教兴卫”医学重点人才, 2005 年被江苏省人事厅列入“六大人才高峰”高层次人才培养对象。

摘要:与疾病相关的自身抗体(AuAb)是一类重要的血清生物标志物, 某些特定的 AuAb 除可协助自身免疫病(AIDs)的诊断、活动程度评估、预后判断及疗效监测外, 还可作为疾病风险预测指标, 对健康人群特别是有遗传家族史的易感个体进行 AIDs 风险评估。对特定 AuAb 阳性个体及早实施预防性干预治疗, 可使患者较早得到治疗或延缓疾病的发生发展。

关键词:自身抗体; 自身免疫病; 风险预测

中图分类号:R446; R593.2 **文献标志码:**A

自身免疫病(autoimmune diseases, AIDs)是一组多因素相关的系统性疾病, 其发病受遗传、表观遗传及环境等因素的影响^[1-5]。具有某种遗传背景的易感个体在受到外界理化和生物因素等的作用下, 机体免疫功能发生紊乱, 产生自身抗体(AuAb)或自身反应性淋巴细胞, 最终导致 AIDs 的发生。大量临床研究数据已经证实, AuAb 测定对 AIDs 的诊断、预后判断及疗效监控具有重要指导意义。但是, AuAb 能否预测 AIDs 的发生呢?

1 AIDs 的预测抗体

大部分 AIDs 患者在早期可无任何临床症状或体征, 或以亚临床的前驱症状为特征, 此期间唯一能证明发生紊乱的指征便是产生特异性 AuAb。通过回顾性(利用储存的血清)和前瞻性(随访)研究均发现, 许多 AIDs 患者在出现症状前数月至数年, 就

可在血清中检出 AuAb。此外, AuAb 还可作为预测某种临床表征、疾病恶化及进展的一项指标。因此, 特定 AuAb 可预测危险人群甚至普通人群 AIDs 的发生, AuAb 对 AIDs 的预测作用作为一种有效的新的免疫干预疗法变得越来越重要且已得到推广。本文将重点叙述 AuAb 对 AIDs 的预测价值。

1.1 SLE 的预测抗体 近 10 年来, 国外一些临床机构对 AuAb 在 SLE 预测中的价值进行了研究。2003 年, Arbuckle 等^[6]在美军部队血清标本库中从 500 万名美军人员的 3 000 万份血清标本中, 挑选出后来发展为 SLE 的 130 名研究对象血清, 对其进行血清 SLE 特异性抗体的检测。结果发现, 有 115 名 SLE 患者有的在确诊 9 年前(平均 3.3 年), 血清中即可测出至少一种自身抗体。其中最常见的是抗核抗体(ANA), 检出率为 78%; 抗 dsDNA、抗 Ro、抗 La、抗 Sm、抗 RNP、抗磷脂抗体出现的概率分别为 55%、

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81071419); 江苏省科技支撑计划-社会发展项目(BE2011786)。

47%、34%、32%、26% 和 18%。最先出现的是 ANA、抗 Ro、抗 La 和抗磷脂抗体(平均早 3.4 年), 随后是抗 dsDNA(平均早 2.2 年)、抗 Sm 和抗 RNP(平均早 1.2 年)。130 份非 SLE 对照血清上述 AuAb 检出率仅为 3.8%。2011 年, Eriksson 等^[7] 对北欧人群进行了调查分析, 发现有 63% SLE 患者在出现症状或确诊前数年(5.6 ± 4.7 年), 就可在血液中检测出多种 ANAs, 包括 ANA、抗 dsDNA、抗组蛋白、抗 Ro/SSA、抗 RNP、抗 La/SSB、抗 Jo-1、抗 Scl-70 和抗着丝粒蛋白 B 等。敏感性最高的自身抗体是 ANA, 达 45.7%, 特异性为 95%; 特异性最高的是抗 dsDNA 和抗 Ro 抗体, 分别为 98.7% 和 97.4%, 但敏感性仅为 20%。与对照组相比, 抗双链 DNA 预测 SLE 的风险比(OR)为 18.13(95% CI: 3.58 ~ 91.84), ANAs 的 OR 为 11.5(95% CI: 4.54 ~ 28.87)。

1.2 RA 的预测性抗体 已知的 RA 风险预测因素有基因位点多态性改变和吸烟等^[4,5]。多项研究表明, 外观健康的研究对象在发展成 RA 的前几年, 血液中即出现自身抗体^[8,9]。该现象不仅出现在 RA 高危人群, 如多发病例家系、皮马印第安人, 也可出现在普通人群中。类风湿因子(RF)的阳性预测值(PPV)为 52% ~ 88%, 抗环瓜氨酸肽(ACCP)抗体的 PPV 可高达 97%。如 RF 和 ACCP 同时出现, PPV 增至 100%。这两种抗体在 RA 患者出现临床症状前 14 年即可在血液中检测到。

Nielen 等^[10] 通过连续监测 79 名 RA 患者发病前血清中 IgM 类 RF(IgM-RF)和 ACCP, 得到 RA 发病前的自身抗体表现模式。有 49% 的 RA 患者在出现症状前平均 4.5 年就可在血清中检测到 IgM-RF 和/或 ACCP, 而对照组 IgM-RF 和 ACCP 阳性率分别为 1.1% 和 0.6%。

Kokkonen 等^[11] 研究表明, IgG、IgA、IgM 类 ACCP 可作为 RA 的预测标志物, 平均预测时间为 2.5 年。各类 ACCP 的敏感性分别为 35.2% (IgG)、23.9% (IgA) 和 11.8% (IgM)。线性回归模型显示, IgG 和 IgA 类 ACCP 对预测 RA 有显著意义, 其 OR 分别为 94.1(95% CI: 12.7 ~ 695.4) 和 11.1(95% CI: 4.4 ~ 28.1)。IgM 类 ACCP 的 OR 为 2.5(95% CI: 0.9 ~ 6.3)。

Arlestig 等^[12] 对 51 个 RA 多发病例家庭中的 163 例 RA 患者和 157 位一级亲属进行了血清 IgG、IgA、IgM 三类 ACCP 和 IgA、IgM 类 RF 检测, 并将该指标与基因和环境因素进行相关性研究。结果发现, RA 患者及其一级亲属血清中各类 ACCP 和 RF

的水平均显著高于健康人群。RA 患者携带 HLA 共同表位(HLA-SE)的概率显著高于一级亲属, 但 PTPN22 携带率在二者间无显著性差异; RA 患者各类 ACCP 和 RF 与 HLA-SE 携带率 and 是否吸烟呈显著相关性, 但在一级亲属中这些关系并不明确。

1.3 1 型糖尿病的预测抗体 与 SLE 和 RA 不同的是, 1 型糖尿病(T1DM)预测抗体的检测主要限于患者的一级亲属(FDRs)。抗胰岛细胞、抗胰岛素、抗分子量(Mr)65 000 谷氨酸脱羧酶(GAD-65)和抗酪氨酸磷酸酶样(IA-2)蛋白抗体是 T1DM 的风险预测标志物^[13-14]。它们的 PPV 分别为 43%、55%、42% 和 29%。随访发现, T1DM 患者的 FDRs 患病风险随阳性自身抗体数目的增加而逐渐增加, 1 种、2 种、≥ 3 种抗体阳性患者患 T1DM 的风险分别为 2%、25% 和 70%。

Mrena 等^[15] 根据自身抗体、基因和社会人口变异等因素, 预测了 T1DM 患儿的兄弟姐妹的患病模式。研究对象为 T1DM 患儿的兄弟姐妹 701 名, 在 15 年的随访期间, 其中 47 名(6.7%)发展为 T1DM。这 47 名患者中, 有 38 名在初期即检测到至少有一种糖尿病相关的 AuAb。患病风险与初次检出抗体阳性时的年龄、HLA-DR 易感性、自身抗体的数目和患病家庭的人数相关。根据 Cox 回归模型, 作者计算出个体预测风险和 cut off 指数(0.25)来区分疾病进展与非进展者。因此, 目前我们已有足够的力量来预测 T1DM, 尤其是在高危人群。

另有一项研究对一般人群进行了 T1DM 特异性抗体的检测。4 502 名儿童中有 12 名(平均年龄 14 岁)血清中至少有一种疾病相关自身抗体, 其中 6 名儿童在之后 8 年的随访中陆续发展为 T1DM。两种抗体同时检出对疾病诊断的特异性超过 99.5%, PPV 为 50%^[16]。Kupila 等^[17] 结合 HLA 分型和自身抗体检测, 对 31 526 名芬兰儿童从出生至 4 岁进行筛查, 该法可预测 75% 的 T1DM 的患儿, 但成本较高, 最好先进行 HLA 分型, 再对有高风险的对象进行免疫学筛查。

1.4 其他 AIDs 的预测性抗体 几乎所有的特异性自身抗体在特定 AIDs 出现临床症状前即可被检测到^[18]。硬皮病患者出现症状前 11 年, 就可检测到抗着丝点抗体和抗拓扑异构酶 1 抗体, PPV 达 100%。在无干燥综合征(SS)症状、曾生育出患有自身抗体相关的先天性心脏传导阻滞的孩子的母亲中, 73% 随后发展为 SS。在其出现明显 SS 临床体征和症状前 5 年左右, 就能测出抗 Ro 和抗 La 抗体。

抗甲状腺过氧化物酶抗体是产后甲状腺功能失调的预测标志物,若产后立刻出现高水平的抗甲状腺过氧化物酶抗体,便可预测甲状腺炎的发生,其敏感性为 97%,特异性为 91%,PPV 为 92%。对未出现临床表现和生化指标异常的肝脏病患者,抗线粒体抗体可作为原发性胆汁性肝硬化的一项预测指标,该指标在出现症状 25 年前即可测到,其 PPV 超过 95%。抗 F-肌动蛋白抗体在自身免疫性肝炎临床症状发生前即可发现。抗肾上腺皮质自身抗体在疾病发作 10 年前就已出现,其 PPV 达 70%。扩张性心肌病的亲属可测出抗心脏抗原的特异性抗体,这些人中有的已有超声心动图的变化,提示早期心脏病变。抗酿酒酵母甘露聚糖抗体和抗中性粒细胞核周型胞浆抗体在临床诊断前数年即可预测炎症性肠病^[19-21]。

2 自身抗体预测值的评价原则及方法

某种特异性自身抗体的预测值是根据人群的患病率,通过计算敏感性和特异性而得出。敏感性是指特定自身抗体阳性的且最终发展成 AIDs 的研究对象人数除以总研究对象人数的百分比;特异性是指抗体阴性的非患者人数除以非患者总人数的百分比。敏感性和特异性都是判断抗体试验诊断效果的重要指标。但是在预测方面,阳性预测值和阴性预测值则关系到某种抗体检测是否有用。PPV 是指试验结果阳性者中真正患病的概率。阴性预测值(NPV)指试验结果阴性者中未患病的概率。PPV 和 NPV 受人群患病率的影响,随着患病率降低,PPV 随之降低,而 NPV 升高。因 AIDs 在一般人群中的发病率较低,故 PPV 的使用需基于特定人群。例如,在预测 T1DM 时,自身抗体的检测仅限于患者亲属,因为 PPV 值在一般人群中较低。为验证某种特异性抗体检测的重要性,可以检测先验概率(pre-test probability)和后验概率(post-test probability)。先验概率是指根据以往经验和分析得到的概率,取决于特定人群的患病率。运用似然比(likelihood ratios, LR)可确定特定人群患 AIDs 的风险度,用于对某一症状、临床表现或诊断试验的分析。LR 是反映真实性的一种指标,属于同时反映敏感性和特异性的复合指标,即患者中得出某一筛检试验结果的概率与无病者得出这一概率的比值。LR 可直接评价某项检测结果改变患病可能的程度,有阳性似然比(PLR)和阴性似然比(NLR)。PLR 是真阳性率与假阳性率之比,等于敏感性/(1 - 特异性),即患者中

阳性结果的概率与非患者中阳性结果的概率的比值,说明筛检试验正确判断阳性的可能性是错误判断阳性可能性的倍数。NLR 是假阴性率与真阴性率之比,等于(1 - 敏感性)/特异性,即患者中阴性结果的概率与非患者中阴性结果的概率的比值。PLR 值越高、NLR 值越低的试验越好。LR 不受患病率的影响,能比 PPV 更有效地评估试验的准确度。得到某一特定检测的 LR 后,根据先验概率可计算出后验概率^[22]。

由于方法学和实验设计的不同,不同的评价研究得到的结果也不相同。例如,在前瞻性研究中如果实验中疾病对照组没有明确诊断,某种抗体的诊断特异性会降低,因为该实验对照组可能包含早期阶段的疾病患者。因此,当设计实验研究时,对对照组的规模和组成(种族,年龄,性别,疾病的活动性和患病阶段,治疗时间和类型)以及实验对照组的规模和组成(“健康”的献血者、疾病对照组、高危人群等)必须标准化以保证获得的结果具有可比较性。所以 AIDs 需建立联合生物库和数据库包括收集罕见疾病患者的血清。

3 结论

与疾病相关的 AuAb 除可用于 AIDs 诊断、预后判断、疾病活动性监控以及疗效评估外,也可作为 AIDs 的风险预测指标。特别是在有遗传家族史的人群中结合基因位点多态性检测,采取定期的、有针对性的 AuAb 追踪检查,将有助于对某些 AuAb 阳性个体进行 AIDs 早期诊断,并实施可行的预防性干预。例如,当 T1DM 患者的一级亲属出现 HLA 易感基因的改变和 2 种以上 AuAb 阳性时,应考虑对其进行免疫抑制治疗;对于抗 dsDNA 阳性的高危人群,则应建议其尽量避免紫外线照射、不必要的疫苗接种和吸烟等刺激因素,每日摄入 400 ~ 800 IU 维生素 D 以降低 AuAb 的滴度^[23]等。对特定 AuAb 阳性个体及早实施预防性干预治疗,可使病人较早得到治疗或延缓疾病的发生发展。

4 参考文献

- [1] Liu C, Ackerman HH, Carulli JP. A genome-wide screen of gene-gene interactions for rheumatoid arthritis susceptibility [J]. Hum Genet, 2011, 129(5):473-485.
- [2] Okada Y, Terao C, Ikari K, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population [J]. Nature Genetics, 2012, 44(5):511-517.
- [3] 奚海燕,虞伟,李晓军. 表观遗传学与自身免疫病[J]. 中华风湿

- 病学杂志, 2012, 16(7): 495-498.
- [4] Ronninger M, Seddighzadeh M, Eike MC, *et al.* Interaction analysis between HLA-DRB1 shared epitope alleles and MHC class II transactivator CIITA gene with regard to risk of rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e32861.
- [5] Mikuls TR, LeVan T, Gould KA, *et al.* Impact of interactions of cigarette smoking with NAT2 polymorphisms on rheumatoid arthritis risk in African Americans[J]. Arth Rheumatol, 2012, 64(3): 655-664.
- [6] Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, *et al.* Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2003, 349(16): 1526-1533.
- [7] Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, *et al.* Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(1): R30.
- [8] Silman AJ, Hennessy E, Ollier B. Incidence of rheumatoid arthritis in a genetically predisposed population[J]. Br J Rheumatol, 1992, 31(6): 365-368.
- [9] Kurki P, Aho K, Palosuo T, *et al.* Immunopathology of rheumatoid arthritis. Antikeratin antibodies precede the clinical disease[J]. Arthritis Rheum, 1992, 35(8): 914-917.
- [10] Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, *et al.* Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis; a study of serial measurements in blood donors[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(2): 380-386.
- [11] Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, *et al.* Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(1): R13.
- [12] Årlestig L, Mullazehi M, Kokkonen H, *et al.* IgA and IgM isotype and rheumatoid factor of IgM and IgA isotype are increased in unaffected members of multicase rheumatoid arthritis families from northern Sweden[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(6): 825-829.
- [13] Bonifacio E, Genovese S, Braghi S, *et al.* Islet autoantibody markers in IDDM: risk assessment strategies yielding high sensitivity [J]. Diabetologia, 1995, 38(7): 816-822.
- [14] Zhang L, Eisenbarth GS. Prediction and prevention of type 1 diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2011, 3(1): 48-57.
- [15] Mrena S, Virtanen SM, Laippala P, *et al.* Models for predicting type 1 diabetes in siblings of affected children[J]. Diabetes Care, 2006, 29(3): 662-667.
- [16] LaGasse JM, Brantley MS, Leech NJ, *et al.* Washington State diabetes prediction study, successful prospective prediction of type 1 diabetes in schoolchildren through multiple defined autoantibodies: an 8-year follow-up of the Washington State diabetes prediction study[J]. Diabetes Care, 2002, 25(3): 505-511.
- [17] Kupila A, Muona P, Simell T, *et al.* Feasibility of genetic and immunological prediction of type 1 diabetes in a population-based birth cohort[J]. Diabetologia, 2001, 44(3): 290-297.
- [18] Bizzaro N. Autoantibodies as predictors of disease: the clinical and experimental evidence [J]. Autoimmun Rev, 2007, 6(6): 325-333.
- [19] Frenzel C, Herkel J, Lüth S, *et al.* Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(12): 2731-2736.
- [20] Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, *et al.* Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance[J]. Eur J Heart Fail, 2002, 4(4): 411-417.
- [21] Israeli E, Grotto I, Gilburd B, *et al.* Anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2005, 54(9): 1232-1236.
- [22] Hellmich M, Lehmacher W. A ruler for interpreting diagnostic test results[J]. Methods Inf Med, 2005, 44(1): 124-126.
- [23] Armon Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(9): 1137-1142.

(收稿日期: 2012-08-31)

(本文编辑: 刘群, 陈维忠)