

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.028

抗着丝点抗体阳性患者临床诊断研究

张若冰¹, 陈福军^{2△}, 郝武常¹, 武易³

(1. 陕西省新药审评中心, 陕西 西安 710065; 2. 辽宁省检验检测认证中心认证审评院, 辽宁 沈阳 110003;
3. 中国人民解放军空军第986医院检验科, 陕西 西安 710054)

摘要:目的 探讨抗着丝点抗体(ACA)在不同疾病类型中抗体阳性的患者分布,以及在临床诊断疾病中的应用价值。方法 回顾性分析中国人民解放军第986医院2012年3月至2018年3月收治的抗核抗体(ANA)146例ACA阳性患者的临床和相关实验室检查资料。结果 自身免疫性疾病患者83例(56.85%),其中自身免疫性乙型肝炎患者34例(40.96%),混合肝病和结缔组织性疾病患者15例(18.07%),重叠综合征患者13例(15.66%),系统性红斑狼疮患者8例(9.64%),类风湿关节炎患者7例(8.43%);非自身免疫性疾病患者63例(43.13%),其中血液内分泌系统疾病患者16例(25.40%),心血管系统疾病患者14例(22.22%),泌尿系统疾病患者11例(17.46%),呼吸系统疾病患者7例(11.11%),消化统疾病患者4例(6.35%);146例ACA阳性患者中,贫血症患者80例(54.79%),肝功能异常(主要是丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶异常)患者62例(42.47%),红细胞沉降率异常患者44例(30.14%)。结论 ACA对自身免疫性疾病的诊断具有一定特异性,与自身免疫性肝病联系紧密。

关键词: 抗着丝点抗体;自身免疫性疾病;非自身免疫性疾病;回顾性分析;临床诊断

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)15-0099-03

Clinical Diagnosis of Patients with Positive Anti-Centromere Antibody

ZHANG Ruobing¹, CHEN Fujun², HAO Wuchang¹, WU Yi³

(1. Shaanxi Center for New Drug Evaluation, Xi'an, Shaanxi, China 710065; 2. Institute for Certification and Evaluation, Liaoning Inspection, Examination and Certification Centre, Shenyang, Liaoning, China 110003; 3. Department of Laboratory, No. 986 Hospital of the Air Force of the PLA, Xi'an, Shaanxi, China 710054)

Abstract: Objective To investigate the distribution of anti-centromere antibody(ACA) positive in different types of diseases and its application value in clinical diagnosis. **Methods** The clinical examination information and relevant laboratory examination data of 146 anti-nuclear antibody(ANA) positive and ACA-positive patients admitted to the No.986 Hospital of the PLA from March 2012 to March 2018 were analyzed retrospectively. **Results** A total of 83 ACA-positive patients(56.85%) had autoimmune diseases, including 34 patients(40.96%) with autoimmune hepatitis B, 15 patients(18.07%) with mixed liver disease and connective tissue disease, 13 patients(15.66%) with overlap syndrome, 8 patients(9.64%) with systemic lupus erythematosus(SLE) and 7 patients(8.43%) with rheumatoid arthritis(RA). A total of 63 ACA-positive patients(43.13%) had non-autoimmune diseases, including 16 patients(25.40%) with blood endocrine system diseases, 14 patients(22.22%) with cardiovascular system diseases, 11 patients(17.46%) with urinary system diseases, 7 patients(11.11%) with respiratory system diseases, and 4 patients(6.35%) with digestive system diseases. In the 146 patients with positive ACA, there were 80 patients(54.79%) with anemia, 62 patients(42.47%) with abnormal liver function (mainly alanine transferase and aspartate transferase), and 44 patients(30.14%) with abnormal erythrocyte sedimentation rate. **Conclusion** ACA has a certain specificity in the diagnosis of autoimmune diseases and it is closely related to autoimmune liver diseases.

Key words: anti-centromere antibody; autoimmune diseases; non-autoimmune diseases; retrospective analysis; clinical diagnosis

抗着丝点抗体(ACA)为针对着丝粒蛋白(Cen P)抗原的自身抗体。自1980年被发现以来,一直认为ACA是治疗系统性动脉硬化症的特异性抗体,尤其是局限型系统性CREST综合征诊断的标志性抗体^[1]。随着临床研究的深入,发现在其他多种自身免疫性疾病中也出现ACA阳性,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等^[2-3],但大部分研究着重探讨的是ACA在某种自身免疫性疾病中的表达情况和临床意义。本研究中回顾性分析了ACA阳性患者的临床资料,总结了ACA的疾病分布,以及与其他自身抗体的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取中国人民解放军第986医院检验科实验室信息管理系统中2012年3月至2018年3月收治的抗核抗体(ANA)和ACA均呈阳性的患者146例。其中,男10例,平均年龄(56.42±7.33)岁;女136例,平均年龄(52.71±10.25)岁。所有患者临床诊断均符合标准,均签署知情同意书,一般临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

采集患者血清,采用线性免疫印迹(LIA)法测定

第一作者:张若冰,女,博士,主管药师,研究方向为医疗器械审评,(电子信箱)375578739@qq.com。

△通信作者:陈福军,男,硕士,高级工程师,研究方向为医学统计学,(电子信箱)cfj_chenfujun@163.com。

ACA 活性,同时检测抗组蛋白、抗核小体、抗 RNP/Sm、抗 Ro(SSA)抗体、抗 La(SSB)抗体、抗 Scl-70、抗 Jo-1、抗 AMA 抗体、抗 AECA 抗体和抗 Ro52 抗体活性。以 LIA 法和酶联免疫吸附法测定,检测试剂盒购于欧蒙医学诊断(中国)有限公司。检测步骤严格按试剂盒使用说明书进行。以免疫比浊法检测类风湿因子(RF)水平,以酶联免疫吸附半定量法检测抗双链 DNA 抗体(dsDNA)活性,操作步骤同 ACA 活性检测。采用迈瑞 BC-6800 型血细胞分析仪进行 ACA 阳性患者血常规分析,以及迈瑞 BS-600 型全自动分析仪检测 ACA 阳性患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,仪器均购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;采用XC-A30 型全自动血沉动态分析仪(深圳市凯特生物医疗电子科技有限公司)检测 ACA 阳性患者红细胞沉降率(简称血沉)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。正态分布的连续变量采用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验(正态分布)或 Mann-Whitney U 检验(非正态分布);分类变量采用率(%)表示,行 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACA 阳性患者疾病分布

146 例 ACA 阳性患者中,自身免疫性疾病患者 83 例(56.85%),非自身免疫性疾病患者 63 例。详见表 1。

表 1 146 例 ACA 阳性患者疾病分布 ($n = 146$)

Tab. 1 The disease distribution of 146 ACA-positive patients ($n = 146$)

疾病	例数	占比(%)
自身免疫性疾病	83	56.85 [△]
自身免疫性乙型肝炎	34	40.96 [■]
混合肝病和结缔组织性疾病	15	18.07 [■]
重叠综合征	13	15.66 [■]
系统性红斑狼疮	8	9.64 [■]
类风湿关节炎	7	8.43 [■]
ANCA 相关性血管炎	4	4.82 [■]
干燥综合征	1	1.20
雷诺综合征	1	1.20
非自身免疫性疾病	63	43.15 [△]
血液系统疾病	16	25.40 [◇]
心血管系统疾病	14	22.22 [◇]
泌尿系统疾病	11	17.46 [◇]
呼吸系统疾病	7	11.11 [◇]
消化系统疾病	4	6.35 [◇]
视网膜脉络膜炎	2	3.17
双眼干眼症	3	4.76

注: [△] 为 $\chi^2 = 79.46$, $P < 0.001$; [■] 为 $\chi^2 = 6.30$, $P > 0.05$; [◇] 为 $\chi^2 = 6.59$, $P > 0.05$ 。

Note: [△] is for $\chi^2 = 79.46$, $P < 0.001$; [■] is for $\chi^2 = 6.30$, $P > 0.05$; [◇] is for $\chi^2 = 6.59$, $P > 0.05$.

2.2 ACA 与其他自身抗体的关系

146 例 ACA 阳性患者中,同时伴有 SSA 阳性、AMA 阳性、Ro52 阳性、RF 阳性、Sm 阳性的情况见表 2。

表 2 146 例 ACA 阳性患者中其他抗体阳性检出情况 ($n = 146$)

Tab. 2 Positive rate of other antibodies in 146 ACA-positive patients ($n = 146$)

免疫检测项目	阳性(例)	检出率(%)	免疫检测项目	阳性(例)	检出率(%)
SSA	34	23.29	Sm	12	8.22
AMA	33	22.60	RNP	11	7.53
Ro52	30	20.55	AECA	9	6.16
RF	21	14.38			

2.3 相关实验室检查

146 例 ACA 阳性患者中,贫血症患者 80 例(54.79%),肝功能异常(主要是 ALT 和 AST 异常)患者 62 例(42.47%),血沉异常患者 44 例(30.14%)。

3 讨论

ACA 是人类抗核抗体的一种,是针对着丝点结构抗原而产生的自身靶定位抗体,其靶定位抗原为着丝点结构的相关蛋白,其结构可细分为 3 种不同的靶定位蛋白质: CenP-A (着丝点分子量 17 000)、CenP-B (着丝点分子量 80 000)、CenP-C (着丝点分子量 140 000),其中主要靶定位抗原是 CenP-B,它能与血液中含有各种着丝点结构抗体的血清相互反应^[4-5]。

本研究结果发现,146 例 ACA 阳性患者中,女性患者显著多于同龄男性,且发病年龄较轻。其原因可能与机体雌激素分泌水平降低,对长期处于大范围绝经期妇女的神经刺激抑制作用减弱,使女性疾病的发展较慢有关^[5]。多数女性疾病患者在绝经期病情稳定,较易得到控制,是预后良好的重要原因之一^[6-7]。

ACA 被认为是自身系统性动脉硬化病 CREST 亚型的特异性抗体,与雷诺综合征的临床诊断和治疗关系密切^[8-9]。本研究中发现,ACA 阳性患者患雷诺综合征仅 1 例,且雷诺综合征占自身免疫性疾病患者死亡总人数的 1.20%。83 例 ACA 阳性的自身免疫性疾病患者中,患自身免疫性乙型肝炎的人数最多(40.96%),其次为混合肝病和结缔组织性疾病(18.07%)。ACA 在系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等多种自身免疫性疾病中均呈高表达,但上述疾病的阳性患者平均人数无显著差异($P > 0.5$),与文献[2,10]报道结果基本一致。可见,证明 ACA 为某一种疾病的患者具有特征性抗体尚缺乏统计学依据。此外,自身免疫性疾病患者的人数显著高于非自身免疫性疾病患者($P < 0.01$),说明 ACA 虽然同时可在多种疾病中显阳性,但对自身免疫性特征性疾病中的分布差异显著。63 例非自身免疫性疾病患者中,患有血液系统及心血管系统疾病阳性患者的人数相对

较多,尤其是冠状动脉粥样硬化等多发性心脏病患者多达29例,占非自身抗体免疫感染性疾病肺癌患者数的22.22%,但尚未见具体机制的报道。此外,值得注意的是,ACA阳性非自身抗体免疫感染患者中,出现了某些恶性肿瘤患者,包括原发性白血病、肺癌、鼻咽癌。其具体作用机制可能与生物肿瘤抗体细胞的无限合成和增殖特性有关,提示生物抗体合成及增殖过程中靶抗原可能是自身抗体细胞中相应的靶抗原^[11-12]。

146例ACA阳性患者中,同时伴有抗SSA抗体患者34例,抗AMA抗体患者33例,抗Ro52抗体患者30例,RF患者21例,抗Sm患者抗体12例,抗RNP抗体患者11例,抗AECA抗体患者9例,提示ACA可能与多种其他自身抗体同时出现。

与核膜型ACA同时出现的阴性抗AMA阳性患者的人数相对较多,且其中AMA可能是原发性肝硬化的重要标志性抗体^[13]。ACA在肝硬化患者血液中的荧光检出阳性率一般为10%~50%,其荧光检测模式多见着丝点型、核膜型和阴性核点型^[14]。由表1可知,ACA阳性自身免疫性疾病的患者中,自身免疫性肝病核点型患者的人数最多。进一步分析了肝硬化患者抗体AMA与核膜型ACA的相关性。结果显示,核膜型ACA滴度与核膜型AMA抗体滴度之间无明显相关性。随后,选取22例本研究中发现的ACA阳性患者和AMA阴性经临床病理学诊断确诊的ACA阳性和肝硬化患者,发现其自身的抗体以核膜型ACA为主,少数患者伴有阳性核膜型和阴性核点型。结果显示,ACA可能对AMA阴性的肝硬化患者具有一定的病理学诊断意义,但还需深入研究。经常规实验室检查发现,部分高滴度ACA阳性患者可能伴有急性贫血、肝功异常及血沉升高的临床症状。结合高滴度ACA的肝脏功能疾病类型分布,发现具有以下特点:1)ACA阳性患者可同时出现在多种肝病中,其中在病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损伤等多种肝病中均可同时检出;2)高滴度ACA表现阳性的患者中,肝硬化期阳性患者的比例更高,高滴度ACA表现阳性患者多见于肝硬化期,包括高滴度肝硬化患者在内的由于各种原因肝炎引起的病毒性肝硬化患者。推测贫血现象可能与ACA阳性患者肝硬化有关,导致血沉升高,但其具体作用机制尚不清楚。

综上所述,ACA对自身免疫功能性疾病的临床诊断和治疗均有一定特异性,且与自身免疫性肝病联系紧密。但ACA与自身免疫性肝病的相关性,仍需大量临床数据进行深入研究。

参考文献

[1] MAŚLIŃSKA M, MAŃCZAK M, WOJCIECHOWSKA B, et al. The prevalence of ANA antibodies, anticentromere antibodies, and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with primary

Sjögren's syndrome compared to patients with dryness symptoms without primary Sjögren's syndrome confirmation[J]. *Reumatologia*, 2017, 55(3): 113-119.

- [2] KOENIG M, SENÉCAL JL, MAHLER M. Seroconversion from Anti-Th/To to Anticentromere Antibodies in a Patient with Systemic Sclerosis[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(12): 1938-1939.
- [3] BAER AN, MEDRANO L, MCADAMS-DEMARCO M, et al. Association of Anticentromere Antibodies With More Severe Exocrine Glandular Dysfunction in Sjögren's Syndrome: Analysis of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(10): 1554-1559.
- [4] UBUKATA M, MITSUHASHI A, NISHIZAWA Y, et al. Anticentromere Antibody-positive Scleroderma Renal Crisis Requiring Dialysis[J]. *Intern Med*, 2018, 57(23): 3479-3483.
- [5] PARK Y, LEE J, KOH JH, et al. Clinical influences of anticentromere antibody on primary Sjögren's syndrome in a prospective Korean cohort[J]. *Korean J Intern Med*, 2020. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.146>.
- [6] FERNANDES SR, LAS V, BORGES J, et al. Anticentromere antibody positive Ackerman's Syndrome with Granulomatous Anterior Uveitis[J]. *Acta Reumatol Port*, 2017, 42(3): 277-278.
- [7] LI Y, BOOKMAN A. Comparison of Effect on Sicca Symptoms of Anticentromere Antibody-positive Sjögren Syndrome and Primary Sjögren Syndrome Alone[J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(6): 876-880.
- [8] YING Y, GUO X, ZHONG Y, et al. An Exploration of the Impact of Anticentromere Antibody on Early-Stage Embryo[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 4809294.
- [9] ASANO Y, SATO S. Localized scleroderma-like lesions induced by the Kobner phenomenon in a patient with systemic sclerosis positive for anticentromere antibody[J]. *Eur J Dermatol*, 2020, 30(4): 431-432.
- [10] SAITO M, AKUTSU N, NUMATA Y, et al. Development of anti-centromere antibody-positive autoimmune hepatitis after childbirth[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(5): 855-859.
- [11] JIN A, MAMELONA J, HARPER B, et al. Recurrent post-partum rhombencephalitis associated with anti-centromere antibody: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 235.
- [12] ZIAN Z, BENNANI MM, HAMDouch K, et al. Proteomics characterization of CENP-B epitope in Moroccan scleroderma patients with anti-centromere autoantibodies[J]. *Immunol Lett*, 2020, 221: 1-5.
- [13] TANAKA N, MURO Y, SUZUKI Y, et al. Anticentromere antibody-positive primary Sjögren's syndrome: Epitope analysis of a subset of anticentromere antibody-positive patients[J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(1): 115-121.
- [14] FUKUMOTO T, MATSUOKA H, KITANI M, et al. Coexistence of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and systemic sclerosis showing positive for anticentromere antibody and anti-RNA polymerase III antibody: A case report and published work review[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(12): e337-e339.

(收稿日期:2020-08-04;修回日期:2021-03-15)