

# ANA、ANCA、HLA-B27、anti-dsDNA 在诊断免疫相关性葡萄膜炎中的价值

王兵, 刘嫻

作者单位:(473000)中国河南省南阳市,南阳医学高等专科学校第一附属医院眼科

作者简介:王兵,毕业于华中科技大学免疫学专业,硕士,主治医师。

通讯作者:王兵. wangbingax@163.com

收稿日期:2017-08-19 修回日期:2017-12-04

## Study on the value of ANA, ANCA, HLA-B27 and anti-dsDNA in the diagnosis of immune-related uveitis

Bing Wang, Xian Liu

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, Henan Province, China

**Correspondence to:** Bing Wang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, Henan Province, China. wangbingax@163.com

Received:2017-08-19 Accepted:2017-12-04

### Abstract

• **AIM:** To investigate the value of ANA, ANCA, HLA-B27, anti-dsDNA in the diagnosis of immune-related uveitis.

• **METHODS:** Totally 70 patients with immune-related uveitis were selected and the clinical data were collected. The levels of ANA, ANCA, anti-dsDNA in serum and HLA-B27 in peripheral blood lymphocytes were measured.

• **RESULTS:** Male patients were younger than female patients ( $t = 2.845, P < 0.05$ ); there were 42 cases, 12 cases, 6 cases, 5 cases, 4 cases, 1 case, respectively in spondyloarthritis, primary systemic vasculitis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis among the 70 patients with immune-related uveitis. The proportion of spondylitis and systemic lupus erythematosus between men and women had significant difference ( $P = 0.019, 0.008$ ). The ANA positive rate was 16% (11/70), the positive rate of ANCA was 10% (7/70), the positive rate of HLA-B27 was 59% (41/70), the positive rate of anti-dsDNA was 6% (4/70). Among the cases, in male ANA, ANCA, anti-dsDNA positive rate was lower than in women ( $P < 0.05$ ). The positive rate of HLA-B27 in male was higher than that in female, the difference was significant ( $\chi^2 = 4.427, P < 0.05$ ). The main site of the disease in 70 cases of immune-related uveitis

were the anterior uvea (49%) and the entire uvea (46%). ANA was mainly expressed in systemic lupus erythematosus (83%) and primary Sjogren's syndrome (60%); ANCA was expressed in immune-related uveitis (except for spondyloarthritis and juvenile idiopathic arthritis); HLA-B27 was predominantly expressed in spondylarthritis (93%); anti-dsDNA was mainly expressed in systemic lupus erythematosus (67%) and rheumatoid arthritis (25%).

• **CONCLUSION:** The positive rates of ANA, ANCA, HLA-B27 and anti-dsDNA are different in different immunological-related uveitis, which has a certain diagnostic effect on the classification of immune-related uveitis.

• **KEYWORDS:** immune-related uveitis; antigen; antibody; diagnosis

**Citation:** Wang B, Liu X. Study on the value of ANA, ANCA, HLA-B27 and anti-dsDNA in the diagnosis of immune-related uveitis. *Guoji Yanke Zazhi* 2018;18(1):108-111

### 摘要

**目的:**探讨抗核抗体(ANA)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、人类白细胞抗原B27(HLA-B27)、抗双链DNA抗体(anti-dsDNA)在诊断免疫相关性葡萄膜炎中的价值。

**方法:**选取70例免疫相关性葡萄膜炎患者,收集患者的临床资料,检测患者血清中ANA、ANCA、anti-dsDNA和外周血淋巴细胞HLA-B27的表达水平。

**结果:**男性患者年龄低于女性( $t = 2.845, P < 0.05$ );70例免疫相关性葡萄膜炎患者中,脊柱关节炎、原发性系统性血管炎、系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、类风湿性关节炎及幼年性特发性关节炎分别有42、12、6、5、4、1例,男女之间其中脊柱关节炎和系统性红斑狼疮比例差异有统计学意义( $P = 0.019, 0.008$ )。ANA阳性率为16%(11/70),ANCA阳性率为10%(7/70),HLA-B27阳性率为59%(41/70),anti-dsDNA阳性率为6%(4/70);其中,男性的ANA、ANCA、anti-dsDNA阳性率均低于女性( $P < 0.05$ ),男性HLA-B27阳性率高于女性( $\chi^2 = 4.427, P < 0.05$ ),差异均具有统计学意义。70例免疫相关性葡萄膜炎发病部位主要是前葡萄膜(49%)和全葡萄膜(46%)。ANA主要在系统性红斑狼疮(83%)和原发性干燥综合征(60%)中表达;ANCA在免疫相关性葡萄膜炎中均有表达(除外脊柱关节炎和幼年性特发性关节炎);HLA-B27主要在脊柱关节炎(93%)中表达;anti-dsDNA主要在系统性红斑狼疮(67%)和类风湿性关节炎(25%)中表达。

**结论:**ANA、ANCA、HLA-B27、anti-dsDNA的阳性率在不

同免疫相关性葡萄膜炎的表现类型具有差异,对于免疫相关性葡萄膜炎的分类具有一定的辅助诊断作用。

**关键词:** 免疫相关性葡萄膜炎;抗原;抗体;诊断

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.25

**引用:**王兵,刘娟. ANA、ANCA、HLA-B27、anti-dsDNA 在诊断免疫相关性葡萄膜炎中的价值. 国际眼科杂志 2018;18(1):108-111

## 0 引言

葡萄膜炎是指虹膜、脉络膜及睫状体的炎症,多发于青壮年,种类繁多、病因复杂,是眼部炎症性可以致盲的一类疾病<sup>[1]</sup>。不同地区葡萄膜炎患者的病因各具特点,临床上通常认为,免疫相关伴葡萄膜炎是葡萄膜炎的重要类型之一,也是强直性脊柱炎的重要关节外表现<sup>[2-3]</sup>。目前临床常用的细胞定量分析技术有流式细胞术,研究人员可以标记人类白细胞抗原 B27/7(HLA-B27/7)测定 B27、B7 的表达水平,同时排除 B27 和 B7 的交叉反应,有利于避免产生假阳性和假阴性个体<sup>[4]</sup>。医疗单位实验室常规检测通常采用间接免疫荧光法,方法操作简单,并且有利于对结果的优劣进行判断。本研究为了解本地区免疫相关性葡萄膜炎的病因特征和探讨抗核抗体(ANA)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、HLA-B27、抗双链 DNA 抗体(anti-dsDNA)在诊断免疫相关性葡萄膜炎中的价值,采用流式细胞术检测患者 HLA-B27 抗原表达水平和采用间接免疫荧光法检测患者 ANA、ANCA、anti-dsDNA 的表达情况,进一步评估 ANA、ANCA、HLA-B27、anti-dsDNA 的检测在诊断免疫相关性葡萄膜炎中的价值,现报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 本研究采用前瞻性队列研究,选取 2010/2016 年间我院收治的 70 例免疫相关性葡萄膜炎患者作为研究对象,患者入院时多具有不同程度的视力下降、畏光流泪、眼痛发红等临床表现,并可见瞳孔缩小、晶状体表面色素沉着、睫状体充血及角膜后沉着物。所有患者均接受眼科 B 超、OCT 及 FFA 等检查,并由风湿免疫科医生搜集记录患者的临床症状及体征、相关病史,并结合实验室检查、病理学及影像学等检查,参照免疫相关性葡萄膜炎的诊断标准,70 例患者共包含 42 例脊柱关节炎、12 例原发性系统性血管炎、6 例系统性红斑狼疮、5 例原发性干燥综合征、4 例类风湿性关节炎及 1 例幼年性特发性关节炎。

## 1.2 方法

**1.2.1 流式标本标记方法** 按照试剂盒要求,将 EDTA 抗凝标本 100 $\mu$ L 加入试管底部,同时将 10 $\mu$ L 双标记荧光抗体加入混匀,室温避光 20min,加入 500 $\mu$ L 溶血剂后继续混匀,室温避光 10min。离心后弃上清液加入 1mL 磷酸盐缓冲液再进行一次离心漂洗,漂洗后弃上清液加入 1mL 磷酸盐缓冲液于 2h 内进行检测。除抗体外阴性对照管改成双标记的小鼠 IgG2a-FIFC/IgG1-PE,每份标本选取 5000 个细胞进行测定,其余步骤不变。

**1.2.2 ANA、ANCA、anti-dsDNA 的检测标记方法** 以猴肝抗原和人喉癌上皮细胞的生物载片对患者 ANA 进行检测,血清稀释比例:1:100、1:320、1:1000、1:3200;以甲醇和乙醇固定中性粒细胞为基质的生物载片对患者 ANCA 进行检测,血清稀释比例:1:10、1:100、1:1000;以绿蝇短膜虫为基质载片对患者的 anti-dsDNA 进行检测,血清稀释

比例:1:10、1:100、1:1000。生物载片与稀释血清反应 0.5h 后经过冲洗、浸泡、孵育等程序后加甘油封片进行观察。

**1.2.3 结果判断** 对流式分析判断采用 HLA-B27 软件,计算机自动获取数据并对数据进行分析,HLA-B27 阳性判断标准为 HLA-B27 阳性/HLA-B27 阴性细胞占淋巴细胞比>80%,并且 HLA-B27FL1 平均荧光值>8.0,反之判断为阴性。ANA、ANCA、anti-dsDNA 的阳性判断分别为抗体梯度 $\geq$ 1:320、抗体梯度 $\geq$ 1:10、抗体梯度 $\geq$ 1:10。ANA 核型分为胞浆颗粒型、胞核核仁型、胞核斑点型、胞核着丝型和胞核混合型等。ANCA 荧光模型有胞浆型和核周型两种。

**统计学分析:**运用统计学软件 SPSS21.0 进行数据处理。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )来表示,两样本均数比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分率(%)来表示,采用四格表 $\chi^2$ 检验,当理论频数<5 时,组间阳性率的比较采用 Fisher 确切概率法进行分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 免疫相关性葡萄膜炎患者的基本资料** 免疫相关性葡萄膜炎患者中,男性年龄低于女性年龄,差异有统计学意义( $t=2.845, P<0.05$ );70 例免疫相关性葡萄膜炎患者中,脊柱关节炎、原发性系统性血管炎、系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、类风湿性关节炎及幼年性特发性关节炎分别有 42、12、6、5、4、1 例,男女之间免疫相关性葡萄膜炎的类别中,其中脊柱关节炎和系统性红斑狼疮比例差异有统计学意义( $P=0.019, 0.008$ ),见表 1。

**2.2 患者体内抗原及抗体阳性率检测结果** 免疫相关葡萄膜炎患者 70 例 ANA 阳性率为 16%(11/70),ANCA 阳性率为 10%(7/70),HLA-B27 阳性率为 59%(41/70),anti-dsDNA 阳性率为 6%(4/70);其中,男性的 ANA、ANCA、anti-dsDNA 阳性率均低于女性,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),男性 HLA-B27 阳性率高于女性,差异有统计学意义( $\chi^2=4.427, P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 不同类型免疫相关性葡萄膜炎好发部位的比较** 免疫相关性葡萄膜炎 70 例发病部位主要是前葡萄膜(49%)和全葡萄膜(46%),见表 3。

**2.4 不同类型免疫相关性葡萄膜炎抗原及抗体阳性率检测结果** ANA 主要在系统性红斑狼疮(83%)和原发性干燥综合征(60%)中表达;ANCA 在免疫相关性葡萄膜炎中均有表达(除外脊柱关节炎和幼年性特发性关节炎);HLA-B27 主要在脊柱关节炎(93%)中表达;anti-dsDNA 主要在系统性红斑狼疮(67%)和类风湿性关节炎(25%)中表达,见表 4。

## 3 讨论

葡萄膜炎是一种多发于青壮年的眼病,病因复杂,种类繁多,治疗不当可导致失明<sup>[5]</sup>。临床认为及早明确葡萄膜炎病因、及早进行确诊和及早进行治疗是葡萄膜炎患者保护维持良好视觉功能和预防发生并发症的关键<sup>[6-7]</sup>。医务人员了解并熟悉本地区葡萄膜炎的类型和特征也有利于患者及时确诊和治疗,目前对于实验室检查中,ANA、ANCA、anti-dsDNA 和 HLA-B27 对疾病分型价值如何仍值得进一步探讨。本研究结果显示,免疫相关性葡萄膜炎中,主要以脊柱关节炎和原发性系统性血管炎最为常

表1 免疫相关性葡萄膜炎患者的基本资料

基本资料	整体	男性(n=37)	女性(n=33)	$t/\chi^2$	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	42.5±5.2	41.3±4.4	44.6±5.3	2.845	0.006
免疫相关性葡萄膜炎类型(例,%)					
脊柱关节炎	42(60)	27(73)	15(45)	5.504	0.019
原发性系统性血管炎	12(17)	7(19)	5(15)	0.174	0.676
系统性红斑狼疮	6(9)	0	6(18)	-	0.008
原发性干燥综合征	5(7)	1(3)	4(12)	-	0.181
类风湿性关节炎	4(6)	1(3)	3(9)	-	0.337
幼年性特发性关节炎	1(1)	0	1(3)	-	0.471

注:-,采用 Fisher 确切概率法。

表2 患者体内抗原及抗体阳性率检测结果

性别	例数	ANA 阳性	ANCA 阳性	HLA-B27 阳性	anti-dsDNA 阳性
男	37	2(5)	1(3)	26(70)	0
女	33	9(27)	6(18)	15(45)	4(12)
$\chi^2$		-	-	4.427	-
P		0.019	0.046	0.035	0.045

注:-,采用 Fisher 确切概率法。

表3 不同类型免疫相关性葡萄膜炎好发部位的比较

类型	例数	前	中间	后	全
脊柱关节炎	42	19(45)	1(2)	1(2)	21(50)
原发性系统性血管炎	12	2(17)	1(8)	1(8)	8(67)
系统性红斑狼疮	6	5(83)	0	0	1(17)
原发性干燥综合征	5	4(80)	0	0	1(20)
类风湿性关节炎	4	3(75)	0	0	1(25)
幼年性特发性关节炎	1	1(100)	0	0	0
合计	70	34(49)	2(3)	2(3)	32(46)

表4 不同类型免疫相关性葡萄膜炎抗原及抗体阳性率检测结果

类型	例数	ANA 阳性	ANCA 阳性	HLA-B27 阳性	anti-dsDNA 阳性
脊柱关节炎	42	2(5)	0	39(93)	0
原发性系统性血管炎	12	1(8)	2(17)	0	0
系统性红斑狼疮	6	5(83)	3(50)	0	4(67)
原发性干燥综合征	5	3(60)	1(20)	0	0
类风湿性关节炎	4	1(25)	2(50)	1(25)	1(25)
幼年性特发性关节炎	1	0	0	0	0

见,这与相关研究的统计数据相符,因此,在临床诊治的过程中,医务人员要注意免疫相关性葡萄膜炎青壮年患者是否多与脊柱关节炎和原发性系统性血管炎相关,实验室检查优先考虑 ANCA 和 HLA-B27<sup>[8]</sup>;免疫相关性葡萄膜炎好发于青壮年,且女性较男性更多发,本研究中幼年性特发性关节炎仅有1例,但是这也说明未成年患者的免疫相关性葡萄膜炎可由幼年性特发性关节炎引发,幼年性特发性关节炎葡萄膜炎会对未成年患者的视力造成严重损害,严重者会导致眼盲,因此在对葡萄膜炎未成年患者进行诊断时,需判断是否由幼年性特发性关节炎引起,从而提高诊断的准确率<sup>[9-10]</sup>。

本研究中,HLA-B27 阳性率为 59% (41/70),且男性 HLA-B27 阳性率(70%)高于女性(45%),认为 HLA-B27 阳性葡萄膜炎好发于男性<sup>[11]</sup>,且本研究中脊柱关节炎中 HLA-B27 的阳性率达 93%,这进一步表明了 HLA-B27 在葡萄膜炎合并脊柱关节炎中具有高度的特异性,因此对于葡萄膜炎合并脊柱症状的,可结合 HLA-B27 进一步明确

是否合并脊柱关节炎的存在。血清 ANA 阳性常见于各种自身免疫性疾病,是临床中重要的筛查指标,早期及时检测 ANA 对于早期诊断疾病具有重要意义<sup>[12]</sup>。70 例免疫相关性葡萄膜炎患者中,ANA 阳性率为 16% (11/70),其中男性 ANA 阳性率低于女性,ANA 主要在系统性红斑狼疮(83%)和原发性干燥综合征(60%)中表达,医务人员应对疑似患者及时进行 ANA 检测,提高免疫相关性葡萄膜炎合并系统性红斑狼疮或原发干燥综合征的正确诊断率。ANCA 是一种自身抗体,与小血管的发病机制存在密切关联,研究认为特异性 ANCA 在疾病诊断中能提有效信息<sup>[13]</sup>。本研究中的 ANCA 阳性率为 10%,但 ANCA 阳性可能代表了合并小血管病变的存在,因此 ANCA 对于免疫相关性葡萄膜炎的具体分类具有辅助价值的同时,也可以反映患者血管病变情况。本研究中 anti-dsDNA 阳性率为 6%,主要在系统性红斑狼疮中阳性表达,因此可以检测 anti-dsDNA 反映系统性红斑狼疮的疾病严重程度<sup>[14]</sup>。本研究中,70 例免疫相关性葡萄膜炎发病部位主要是前

葡萄膜(49%)和全葡萄膜(46%),且不同类别的免疫相关性葡萄膜炎其发病部位差异有统计学意义,这与相关研究的结论相符<sup>[15]</sup>。因此,由于免疫相关性葡萄膜炎的临床表型多样,同时临床上难以诊断及判断,结合实验室ANA、ANCA、HLA-B27、anti-dsDNA将有助于临床医生对患者诊断,同时也对疾病的分类进行判断和评估具有帮助,应该是免疫相关性葡萄膜炎具有针对性的筛查指标<sup>[16]</sup>。

综上所述,ANA、ANCA、HLA-B27、anti-dsDNA的阳性率在不同免疫相关性葡萄膜炎的表现类型具有差异,对于免疫相关性葡萄膜炎的分类具有一定的辅助诊断作用。

#### 参考文献

- 1 Caspi RR. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest* 2010; 120(9):3073-3083
- 2 Fang CB, Zhou DX, Zhan SX, et al. Amelioration of experimental autoimmune uveitis by leflunomide in Lewis rats. *PLoS One* 2013; 8(4):e62071
- 3 Chiam PJ, Cheeseman R, Ho VW, et al. Outcome of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty in eyes with an Ahmed glaucoma valve. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(5):987-993
- 4 Horai R, Caspi RR. Cytokines in autoimmune uveitis. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(10):733-744
- 5 张莲,毕宏生,郭俊国.抗TNF生物制剂在葡萄膜炎临床治疗中的应用进展. *眼科新进展* 2014;34(12):1187-1189
- 6 杨双双,张莉萍.人类白细胞抗原B27相关性葡萄膜炎与性别及年龄的关系. *检验医学与临床* 2011;8(16):1929-1930

- 7 荆梅华,张育.强直性脊柱炎伴发葡萄膜炎及其治疗进展. *实用医学杂志* 2013;20(3):326-328
- 8 王英,张莉,汪东生.重视强直性脊柱炎伴发葡萄膜炎患者的早期诊断和综合治疗. *中华眼科医学杂志:电子版* 2012;2(2):122-125
- 9 常利华,蒋莉,郭韵,等.强直性脊柱炎并发干燥综合征患者的临床特点及其实验室检查结果分析. *吉林大学学报(医学版)* 2012;38(6):1183-1186
- 10 王婧,卢弘. Toll样受体-4及其介导的信号转导与急性前葡萄膜炎. *眼科新进展* 2011; 31(10):987-990
- 11 Fabbri M, Paone A, Calore F, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(31):2110-2116
- 12 Jackson TL, Chakravarthy U, Slakter JS, et al. Stereotactic Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration: 2 year results of the intrepid study. *Ophthalmology* 2015;122(1):138-145
- 13 Ma C, Bai L, Lei C, et al. Predictors of visual and anatomical outcomes for neovascular age-related macular degeneration treated with bevacizumab. *Biomed Rep* 2015;3(4):152-163
- 14 寇博煦,董玲,王建民.葡萄膜炎所致眼底病变的超广角眼底成像检查应用研究现状. *中华眼底病杂志* 2015;31(5):504-507
- 15 Ataseven A, Bilgin AU, Kurtipek GS. The importance of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with psoriasis. *Mater Sociomed* 2014;26(4):231-233
- 16 Mutlu H, Erden A, Aslan T, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio may be an indicator of advanced disease in patients with non small cell lung cancer. *Adv Lab Med Int* 2012;2(4):142-148