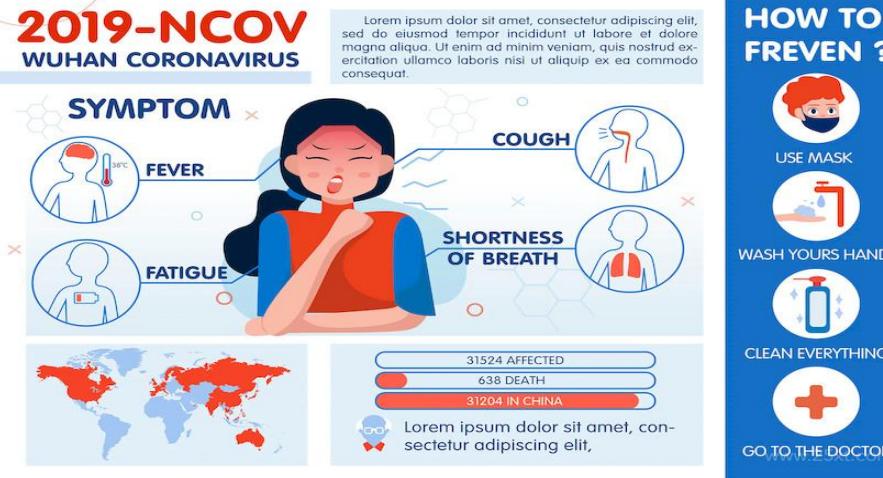




免疫性疾病实验诊断

李欣
南方医科大学南方医院检验科

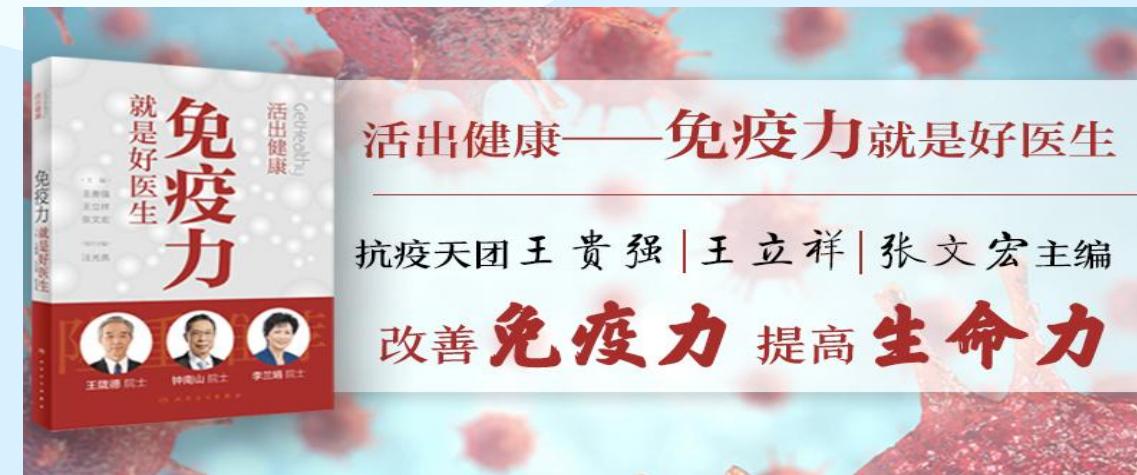




“人类感染病原体以后，是不是会发病，以及发病的严重程度，是由两个方面，病原体的数量和毒力，以及**人体的免疫力**，两方面共同作用的一个结果。新型冠状病毒肺炎的发生、发展以及预后，都和人体的免疫系统好坏密切相关。机体要真正地将新冠病毒清除干净，**依靠的是自身的免疫系统。**”

——钟南山院士

来自2022世界免疫周“齐心抗击疫情. 共筑免疫屏障”活动发言





免疫力在维持
人体健康方面
发挥着重要作用

免疫防御

免疫自稳

免疫监视

生理功能
(有利)

- 抵抗外来侵袭，清除病原微生物及其他抗原

- 维护体内环境稳定，清除损伤或衰老的细胞，调节免疫应答

- 清除变异物质，如突变或畸变的恶性细胞

病理反应
(有害)

- 变态反应性疾病（过度）
- 免疫缺陷病（不足）

- 自身免疫性疾病

- 肿瘤发生

如何找寻线索？请继续认真听讲.....



内 容

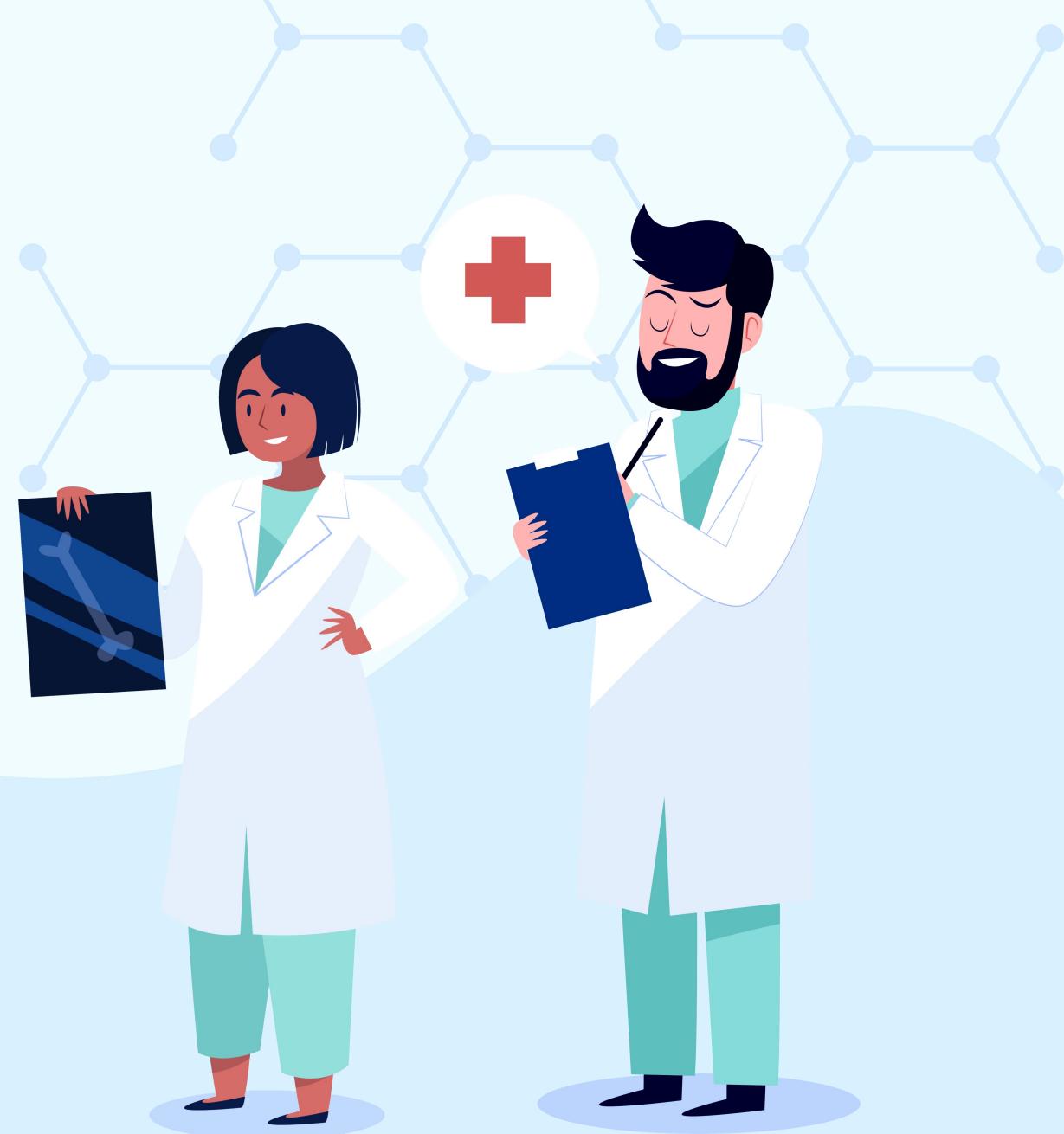
D | R E C T O Y

- 01 自身免疫性疾病（AID）相关实验诊断
- 02 变态反应性疾病实验诊断
- 03 免疫缺陷疾病实验诊断
- 04 小结



PART 01

自身免疫性疾病 背景知识





基本概念

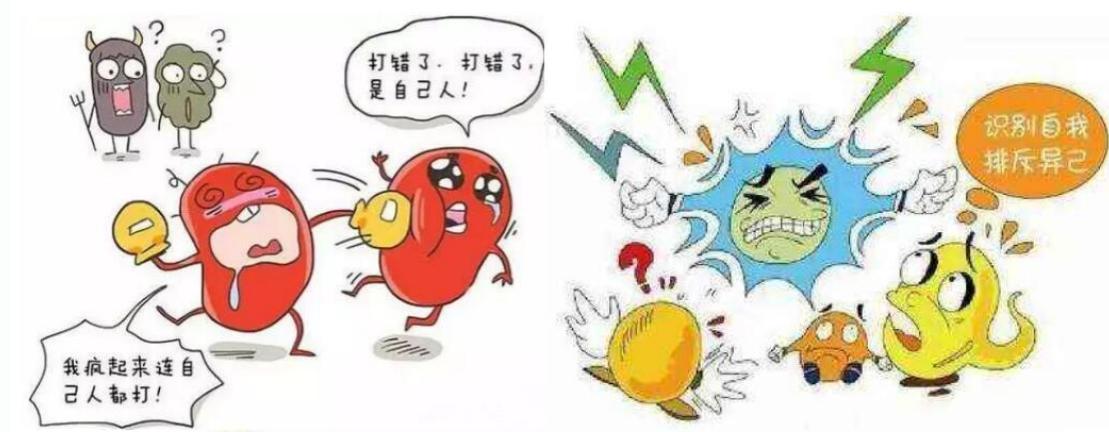
- ◆ **自身耐受(self-tolerance)**：正常情况下，免疫系统对宿主自身的组织和细胞不产生免疫应答。
- ◆ **自身免疫 (autoimmunity)**: 当某种原因使自身耐受性破坏时，免疫系统就会对自身组织成分、细胞成分及其产物发生免疫应答。
(分生理性和病理性)

内因：遗传易感、免疫耐受减低或丧失、调节异常、衰老体弱等；
外因：感染、物理、化学等



基本概念

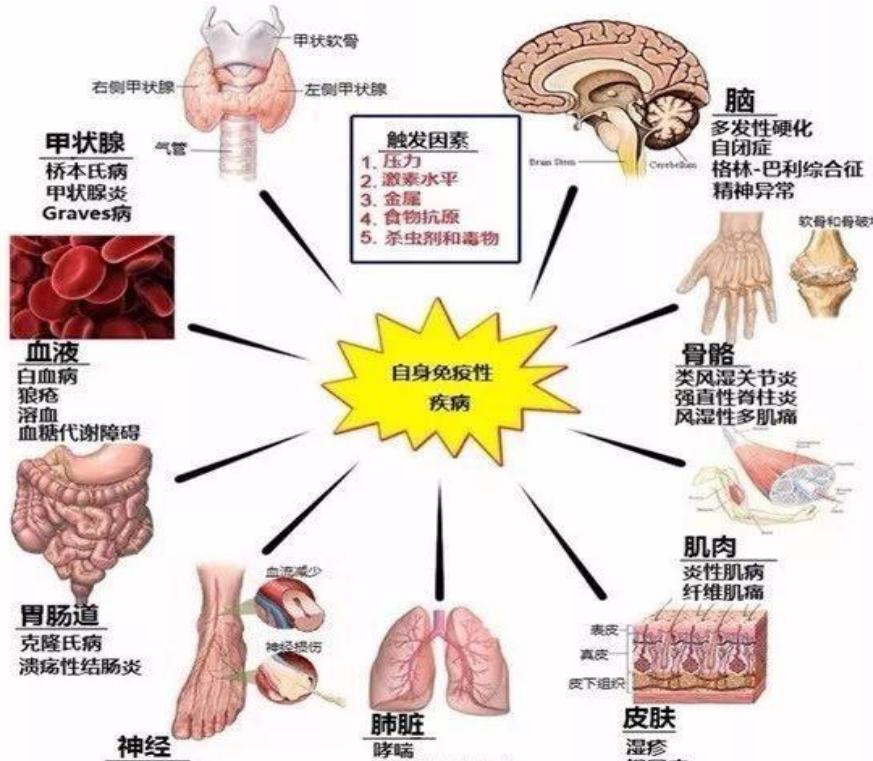
- **自身免疫病(autoimmune disease,AID)**: 是自身免疫应答过强或持续时间过久，表现为**质和量**的异常，所产生的**自身抗体**和（或）**自身致敏淋巴细胞**对表达自身靶抗原的细胞和组织发动攻击，导致损伤或功能障碍，并出现相应临床症状。





基本概念

受到自身免疫攻击的组织和器官



AID分类 (根据受累 器官范围)

非器官
特异性

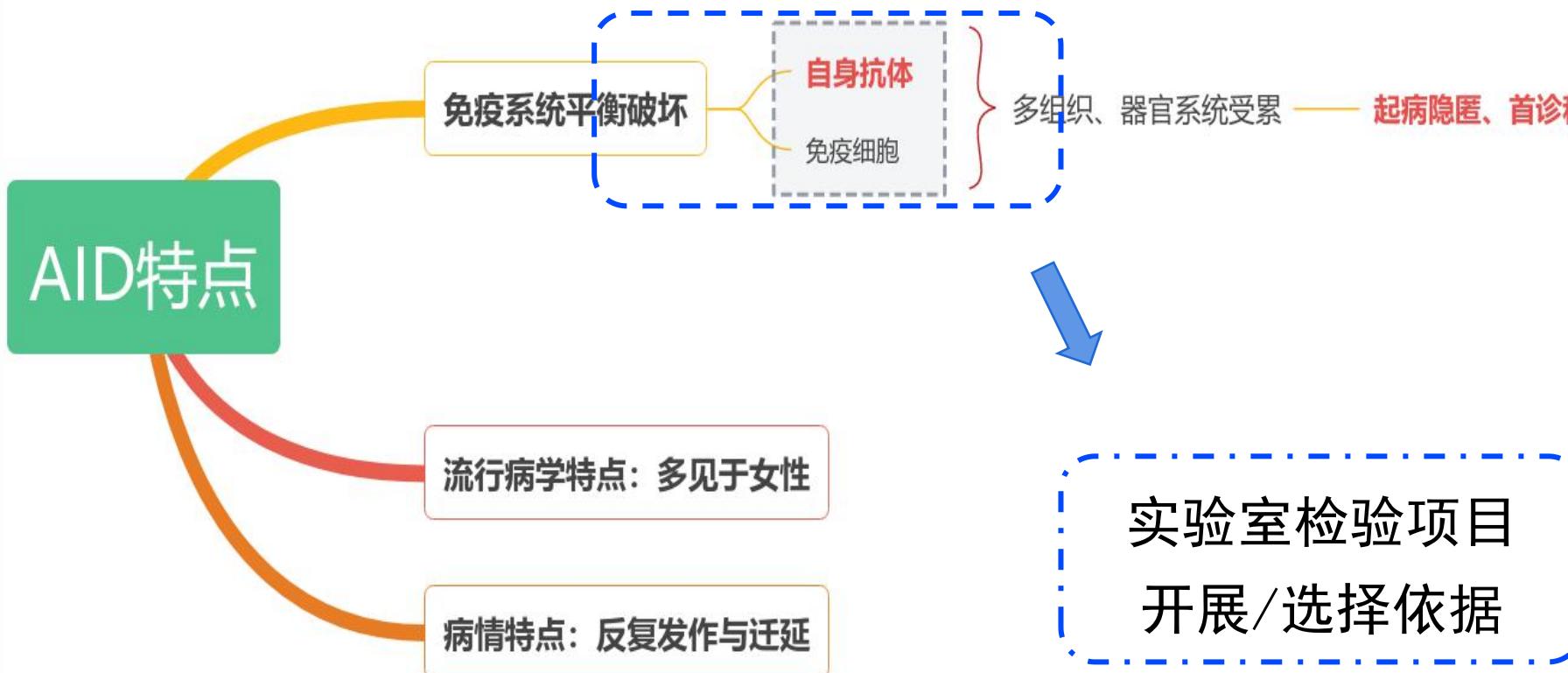
系统性红斑狼疮、 硬皮病、干燥综合 症、抗磷脂综合症、 混合结缔组织病

器官 特异性

**克罗恩病、I型糖尿病、
重症肌无力、自身免疫
性胃炎、自身免疫性肾
小球肾炎、原发性胆汁
性胆管炎**



AID疾病特点



皮肤科
消化科
内分泌科
神经内科
心血管科
血液科
其它.....



相关实验室检查

血常规
肝肾功
尿常规

...

体液免疫
(IgA/M/G)
细胞免疫
细胞因子

...

ANA
RF
抗ds-DNA
ENA

....

一般检查

免疫状态评估

自身抗体检测

PART 01 自身免疫性疾病



表1 自身抗体纳入AID诊断或分类标准的现行国际共识(部分)

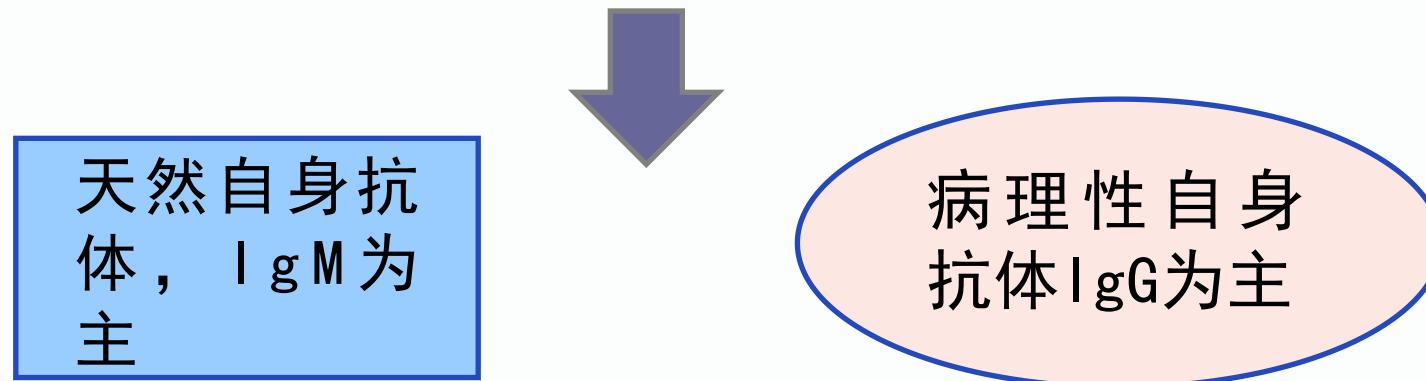
疾病	自身抗体	诊断/分类标准
类风湿性关节炎(RA)	抗环瓜氨酸多肽抗体(CCP), 类风湿因子(RF)	2010年美国风湿病协会(ACR)/欧洲风湿病协作组织(EULAR)分类标准 ^[17]
系统性红斑狼疮(SLE)	抗核抗体(ANA)≥1:80, 抗dsDNA抗体, 抗Sm抗体, 抗心磷脂抗体(aCL)IgG, 抗β2糖蛋白1 IgG 抗着丝点抗体, 抗拓扑异构酶抗体-I抗体, RNA多聚酶Ⅲ抗体	2017年ACR-EULAR分类标准(草案) ^[18]
硬皮病		2013年ACR-EULAR分类标准 ^[19]
干燥综合征(pSS)		2016年ACR-EULAR分类标准 ^[20]
抗磷脂抗体综合征(APS)	抗SSA(Ro)抗体 抗心磷脂抗体(aCL), 狼疮抗凝物, 抗β2糖蛋白1抗体	2006年悉尼分类标准 ^[21]
ANCA相关血管炎	抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA), 抗组织蛋白酶3(PR3), 抗髓过氧化物酶(MPO)	2017年ACR-EULAR分类标准 ^[22]
成人和幼年特发性炎性肌病	抗组氨酰转移核糖核酸合成酶(抗Jo-1)	2017年ACR-EULAR分类标准 ^[23]
自身免疫性肝炎	抗核抗体(ANA), 抗平滑肌抗体(SMA), 抗可溶性肝抗原/肝胰抗体(SLA/LP), 抗肝肾微粒体抗体(LKM)	2015年欧洲肝病学会临床实践指南 ^[24]
原发性胆汁性胆管炎	抗线粒体抗体(AMA), 抗线粒体-丙酮酸脱氢酶复合物E2抗体(AMA-M2), ANA[(核点型/抗sp100)、(核周型/抗gp210)]	2017年欧洲肝病学会临床实践指南 ^[25]
乳糜泻	抗组织转谷氨酰胺抗体(tTG), 抗肌内膜抗体(EMA), 抗脱酰胺麸质抗体(DPG)	2012年欧洲儿科胃肠病学、肝脏病学和营养学会(ESPGHAN)诊断标准 ^[26]
I型糖尿病	谷氨酸脱羧酶抗体(GADA), 胰岛细胞抗体(ICA), 胰岛素抗体(IAA), 蛋白质酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2), 锌转运蛋白8抗体(ZnT8)	2017年美国糖尿病协会(ADA)指南 ^[27]



相关概念

自身抗体 (autoantibody):

- ◆ 由各种原因造成机体免疫系统的B细胞产生一类针对自身组织器官、细胞及细胞内各种成分的抗体。



- 自身免疫应答和AID**最重要**特征之一
- 某些AID伴有**特征性**的自身抗体(谱)



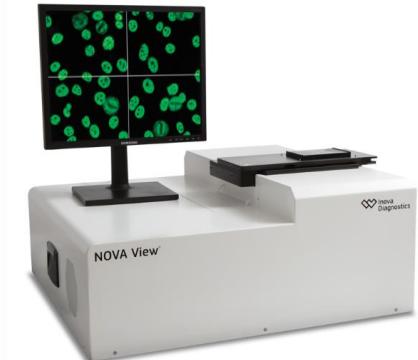
相关概念

- 标志性自身抗体：抗Sm抗体、Scl-70对SSc，J0-1等
- 特异性自身抗体：抗ds-DNA抗体，抗SS-B抗体等
- 相关性自身抗体：抗AHA抗体，抗U1RNP抗体
- 非特异性自身抗体：抗高尔基体抗体，抗过氧化物酶抗体等。
- 预警性自身抗体：抗dsDNA抗体，抗J0-1抗体等
- 生理性自身抗体



相关检测技术- 方法多，发展快

- 间接免疫荧光法 (indirect immunofluorescence, IIF)
- 免疫印迹技术 (immunoblotting, IBT)
- 酶联免疫吸附试验 (ELISA)
- 化学发光法
- 微珠免疫法
- 蛋白芯片法



PART 01 自身免疫性疾病



表1 自身抗体纳入AID诊断或分类标准的现行国际共识(部分)

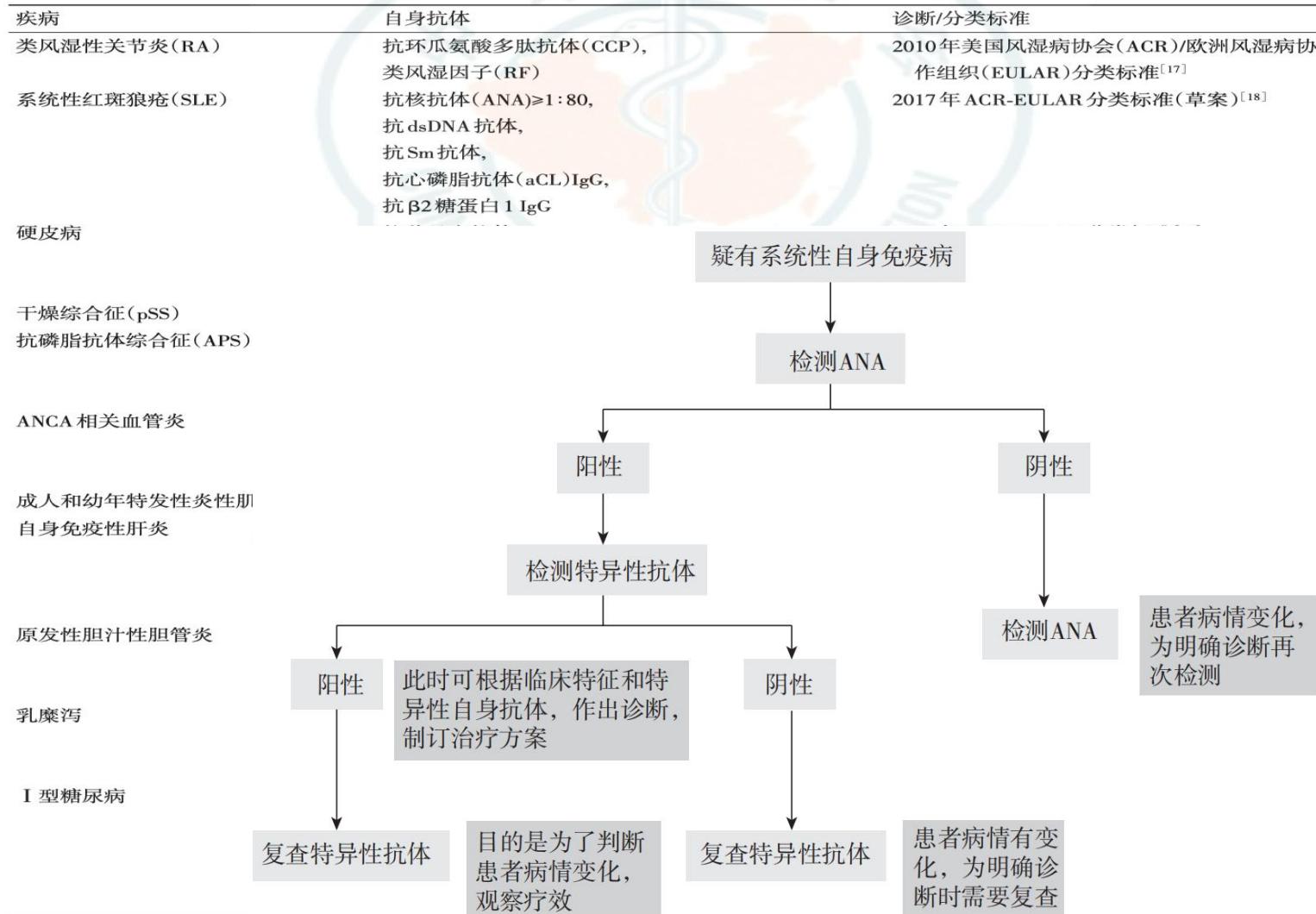
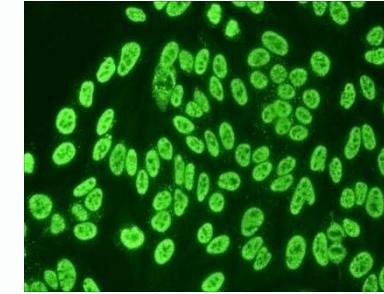


图13-1 系统性自身免疫性疾病的实验诊断路径



抗核抗体检测

- ◆ 诊断、鉴别诊断
- ◆ 病程转归及预后的判断
- ◆ 病情的评估，治疗监测
- ◆ 预警，预防

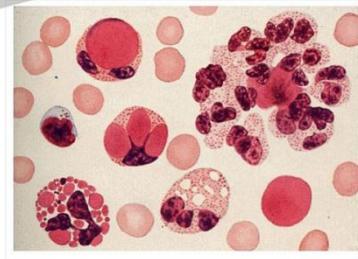


现在



首次命名
lupus
erythema
tux (LE)

1851年



1948年

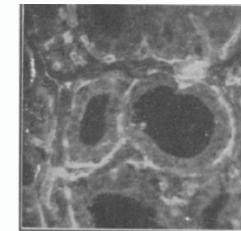


FIG. 3.—Thyroid gland from neonatal death; section pretreated with normal serum. No nuclear staining on treatment with antiglobulin conjugate. ($\times 160$)

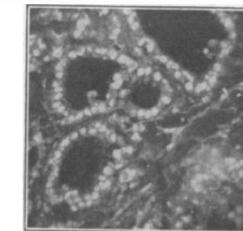
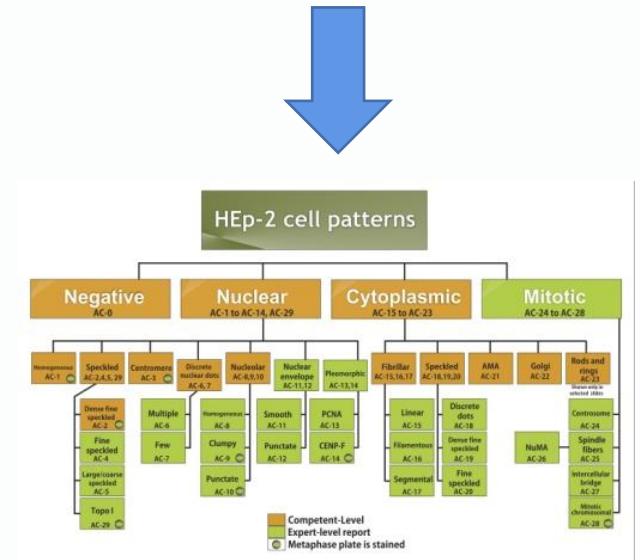


FIG. 4.—Same tissue as Fig. 3: section pretreated with L.E. positive serum. Bright nuclear staining on treatment with conjugate. ($\times 160$)

1957年



13世纪



抗核抗体检测

Q: 抗核抗体?

—— antinuclear antibody, ANA

抗核抗体是指能与细胞核成分（如染色质、核仁等）结合的自身抗体的总称。

特点：

- ANA主要是IgG，也有IgM、IgA、IgD和IgE；ANA无器官特异性和种属特异性；
- ANA主要存在于血清中；将检出ANA作为AID存在的依据



抗核抗体检测

■ 抗核抗体谱 (antinuclear antibodies, ANAs) :

即抗细胞核的核酸和核蛋白，细胞其它成分的抗体总称，这些抗体对风湿性疾病，特别是结缔组织病诊断、鉴别诊断及临床治疗具有重要帮助。

■ 目前根据细胞内靶抗原分子的理化特性和分布部位，可将 ANAs 分为六类。





抗核抗体检测

- ANAs
1. 抗DNA抗体 (anti-dsDNA, anti-ssDNA)
 2. 抗组蛋白抗体 (histons: H1, H2A, H2B, H3, H4, H2A-H2B复合物)
 3. 抗DNA组蛋白复合物抗体: 抗核小体/染色质抗体、抗DNP抗体 (狼疮因子)
 4. 抗非组蛋白抗体
 5. 抗核仁抗体 (抗体: RNA P, U1RNP, U2RNP, U3RNP, U4RNP, U5RNP, U6RNP)
 6. 抗其他细胞成分抗体 (如: 抗核膜抗体、抗线粒体抗体等)



抗染色

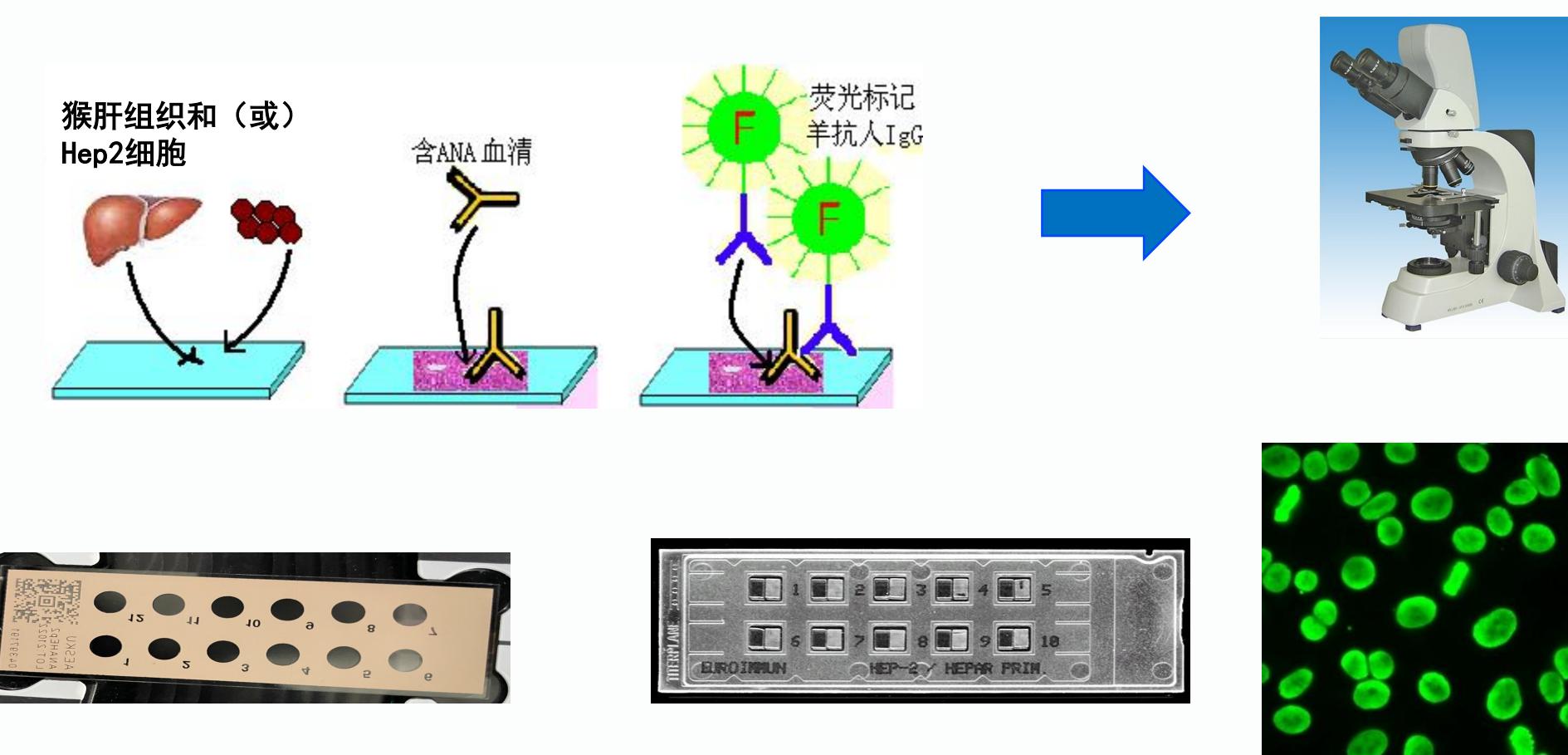
可提取性核抗原 (extractable nuclear antigen, ENA) : 是指可溶于盐溶液 (生理盐水或磷酸盐缓冲液) 而被提取的核物质中一类蛋白抗原的总称。不含组蛋白，大多属于酸性蛋白，由许多小分子的RNA和多肽组成，目前认为属于小核糖体核蛋白家族。

-A, B, C, D, F, G)

(核层蛋白、肌动蛋白等)

1、ANA-AID筛查的首选检测项目

间接免疫荧光法（IFA） - 参考方法





Downloaded from ard.bmjjournals.com on March 21, 2014 - Published by group.bmjjournals.com

中华检验医学杂志 2016 年 11 月第 39 卷第 11 期 Chin J Lab Med, November 2016, Vol. 39, No. 11

· 804 ·

中华检验医学杂志 2018 年 4 月第 41 卷第 4 期 Chin J Lab Med, April 2018, Vol. 41, No. 4

· 275 ·

· 指南与共识 ·

抗核抗体检测的临床应用专家共识

胡春何每
断的国从
2014

中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会

抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)作为自身免疫病(autoimmune diseases, AID)重要的生物学标志,是临床应用中最广泛、最基础的一组自身抗体。1957年Holborow等^[1]建立间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence, IIF)检测ANA,对ANA检测的临床应用具有里程碑意义。临幊上ANA常

体检、临幊实验室及第三方检测实验室等多学科专家召开本共识的启动会。根据启动会提出的要求,由8位专家根据国内外相关文献并结合国内实际情况及中国的ANA检测临幊经验分别独立起草共识草案,随后对草案进行讨论汇总形成共识初稿。共识初稿经召开专家讨论会由所有专家组成员逐条审

共识均提及, 应用间接免疫荧光法检测抗核抗体

Arch Pathol Lab Med—Vol 124, January 2000

Arthritis & Rheumatism Vol. 47, No. 4, August 15, 2002

中华风湿病学杂志, 2014, 18(7):437

Autoimmun Highlights (2016) 7:1

Annals of the Rheumatic Diseases, 2019, 71(9):annrheumdis-2018-214819

Table 1 Definitions of SLE classification criteria

Criteria	Definition
Antinuclear antibodies (ANA)	ANA at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test at least once. Testing by immunofluorescence on HEp-2 cells or a solid phase ANA screening immunoassay with at least equivalent performance is highly recommended.
Fever	Temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$
Leucopenia	White blood cell count $<4.0 \times 10^9/\text{L}$
Thrombocytopenia	Platelet count $<100 \times 10^9/\text{L}$
Autoimmune haemolytic	Evidence of haemolysis, such as reticulocytosis, low haptoglobin, elevated indirect bilirubin, elevated lactate dehydrogenase (LDH) AND positive Coombs's (direct antiglobulin) test.
Delirium	Characterized by (1) change in consciousness or level of arousal with reduced ability to focus, (2) symptom development over hours to <2 days, (3) symptom fluctuation throughout the day, (4) either (a) acute/subacute change in cognition (eg, memory deficit or disorientation), or (4b) change in behaviour, mood, or affect (eg, restlessness, reversal of sleep/wake cycle).
Psychosis	Characterized by (1) delusions and/or hallucinations without insight and (2) absence of delirium.
Selar	Primary generalised seizure or partial/focal seizure.
Non-scarring alopecia	Non-scarring alopecia observed by a clinician.*
Oral ulcers	Oral ulcers observed by a clinician.*
Subacute cutaneous or discoid lupus	Subacute cutaneous lupus erythematosus observed by a clinician*: Annular or papulosquamous (psoriasisiform) cutaneous eruption, usually photodistributed. Discoid lupus erythematosus observed by a clinician*: Erythematous-violaceous cutaneous lesions with secondary changes of atrophic scarring, depigmentation, often follicular hyperkeratosis/thermatologic fissures, leading to scarring alopecia on the scalp.
	If skin biopsy is performed, typical changes must be present. Subacute cutaneous lupus: interface vascular dermatitis consisting of a perivascular lymphohistiocytic infiltrate, often with dermal mucin noted. Discoid lupus: interface vascular dermatitis consisting of a perivascular and/or periappendageal lymphohistiocytic infiltrate. In the scalp, follicular keratin plugs may be seen. In longstanding lesions, mucin deposition and basement membrane thickening may be noted.
Acute cutaneous lupus	Malar rash or generalized maculopapular rash observed by a clinician.* If skin biopsy is performed, typical changes must be present: interface vascular dermatitis consisting of a perivascular lymphohistiocytic infiltrate, often with dermal mucin noted. Perivascular neutrophilic infiltrate may be present early in the course.
Pleural or pericardial effusion	>2 of the following: chest pain†, X-ray, CT scan, MRI or pleural or pericardial effusion, or both.
Acute pericarditis	Imaging evidence (such as ultrasound, X-ray, CT scan, MRI) of pleural or pericardial effusion, or both.
Joint involvement	Either (1) synovitis involving two or more joints characterized by swelling or effusion OR (2) tenderness in two or more joints and at least 30 min of morning stiffness.
Proteinuria	Proteinuria $>0.5 \text{ g}/24 \text{ hours}$
Class II or IV lupus nephritis on renal biopsy according to ISN/RPS 2003 classification	Class II: mesangial proliferative lupus nephritis: poorly mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposit. A few isolated subepithelial or subendothelial deposits may be visible by immune-fluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy.
	Class V: membranous lupus nephritis: global or segmental subepithelial immune deposits or their morphological sequelae by light microscopy and by immune-fluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations.
Class III or IV lupus nephritis on renal biopsy according to ISN/RPS 2003 classification	Class III: focal lupus nephritis: active or inactive, focal, segmental or global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving $<50\%$ of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations.
	Class IV: diffuse lupus nephritis: active or inactive, focal, segmental or global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving $\geq 50\%$ of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class includes cases with diffuse wire loops.
Positive antiphospholipid antibodies	Anticardiolipin antibodies (IgG, IgM or IgM) at medium or high titre (>40 A phospholipid (APL), GPL or MPL units, or $>$ the 99th percentile).
Low C3 OR low C4	C3 or C4 below the lower limit of normal.
Low C3 AND low C4	Both C3 AND C4 below their lower limits of normal.
Anti-dsDNA antibodies OR anti-Smith (Sm) antibodies	Anti-dsDNA antibodies in an immunoassay with demonstrated $\geq 90\%$ specificity for SLE against relevant disease controls OR anti-Sm antibodies.

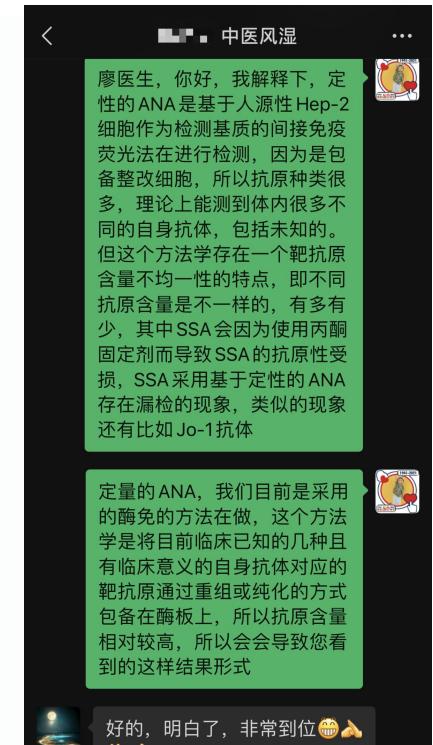
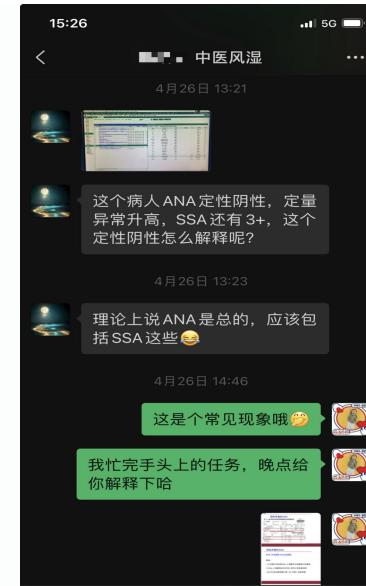
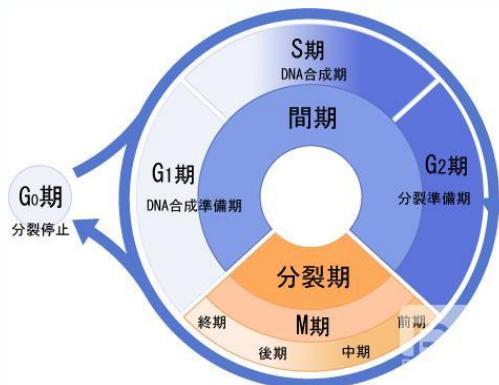
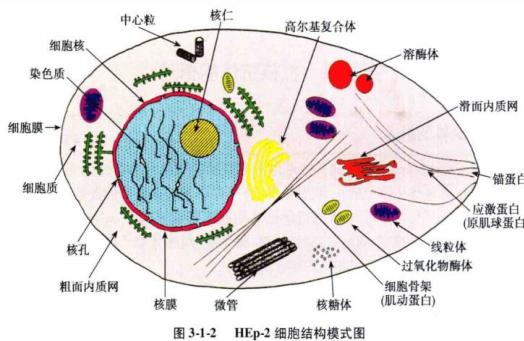
1 ANA 阳性作为“入围”标准

在 2019 年 EULAR/ACR 分类标准中^[4], 将 ANA 阳性作为 SLE 分类诊断的“入围”标准, ANA 阴性则不考虑诊断 SLE。ANA 阳性的具体含义是指用人喉癌上皮样细胞系(Hep-2)细胞作底物条件下的间接免疫荧光法, 现在或曾经至少一次测得 ANA 滴度 $\geq 1:80$ 。

1、ANA-AID筛查的首选检测项目

间接免疫荧光法（IFA） – 参考方法

- ◆ 优势：细胞基质，抗原谱完整– 较高的敏感性和特异性
- ◆ 缺点：1) 主观性判读，2) 靶抗原含量不均一



1、ANA-AID筛查的首选检测项目

间接免疫荧光法（IFA） – 结果判读



南方医科大学南方医院检验科自身免疫报告单

姓名:	科别:	消化内科门诊	样品:	血清	诊断:	1. 自身免疫性肝炎;...	申请:	周元平 2021-11-13 08:44
性别: 女	床号:		样本号:	4061				
年龄: 48岁	ID号:		诊断:					
项目(英文缩写)	结果	核型	滴度	参考范围	方法			
1 抗核抗体(ANA)	*	阳性(++)	胞浆颗粒型	1/640	阴性(<1:80)	IFA		

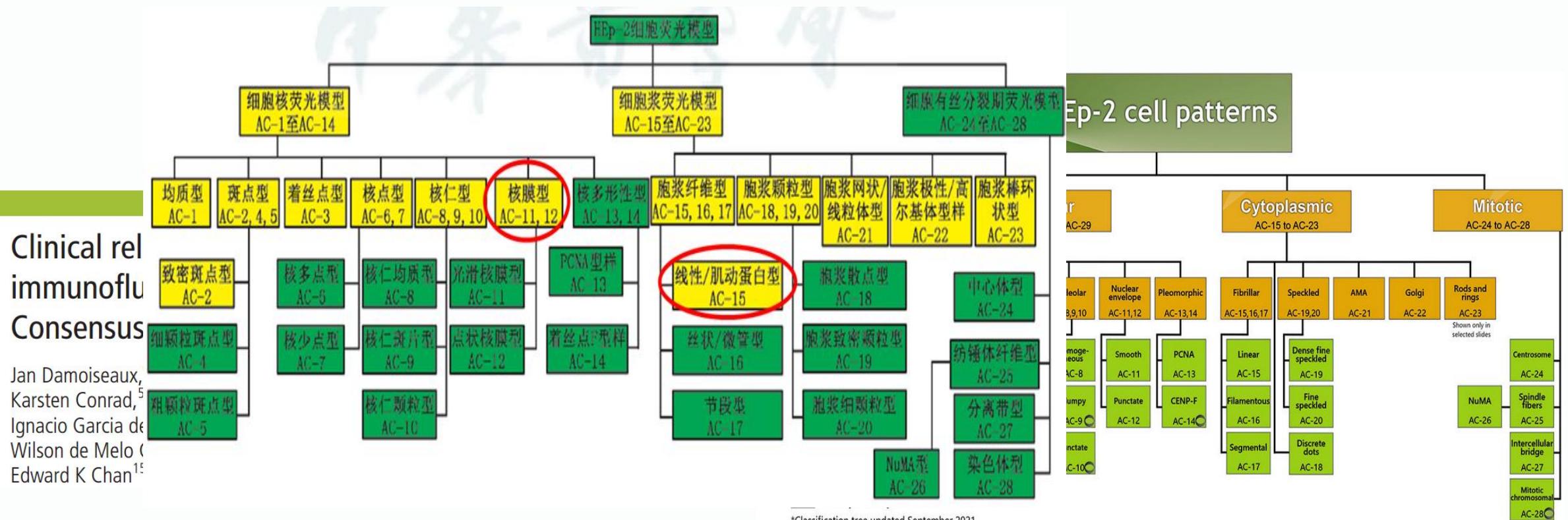


预测靶抗原范围
预测可能的疾病等

荧光高滴度标志了
自身免疫性疾病的
可能性

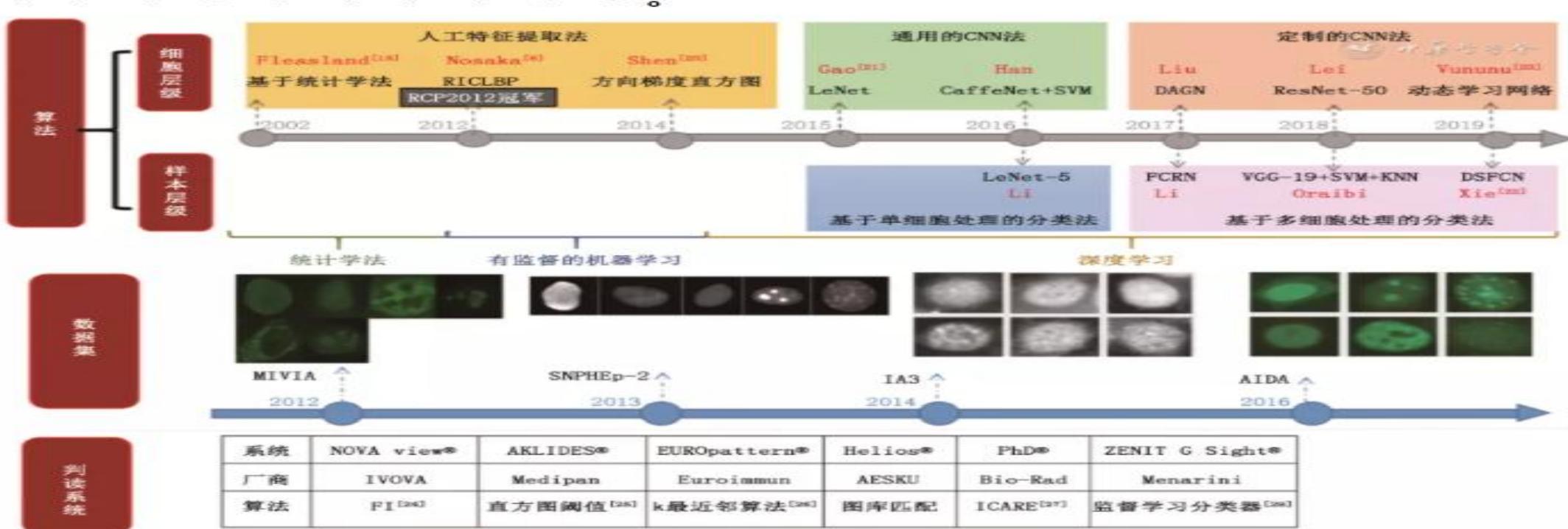
1、ANA-筛查的首选检测

间接免疫荧光法（IFA）- 结果判读



1、ANA-筛查的首选检测

间接免疫荧光法（IFA） – 结果判读



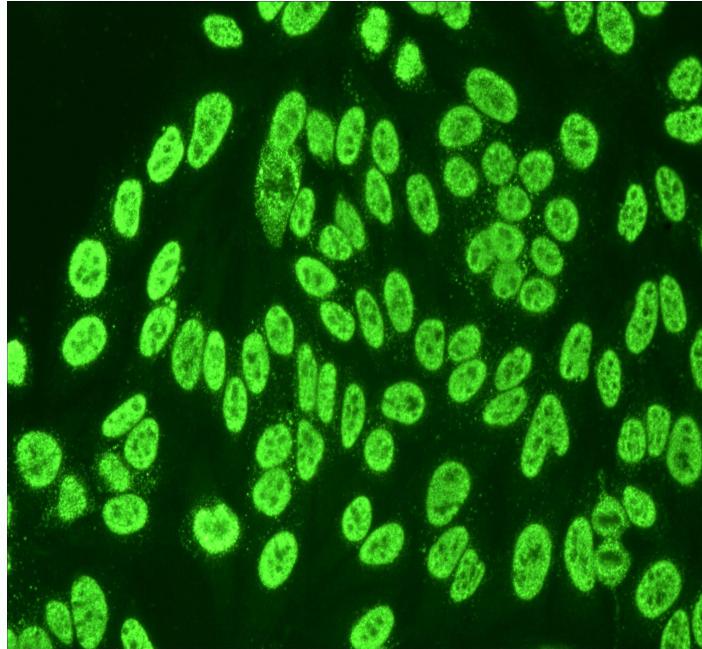
沈立松, 曾俊祥. 深度学习在抗核抗体检测应用的进展及挑战[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(10):877-881.

曾俊祥, 姜文琪, 徐井旭, 等. 深度学习在抗核抗体荧光核型识别中的应用初探[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(10): 1094-1098.

1、ANA-筛查的首选检测

间接免疫荧光法（IFA） – 常见核型

核型：颗粒型/斑点型



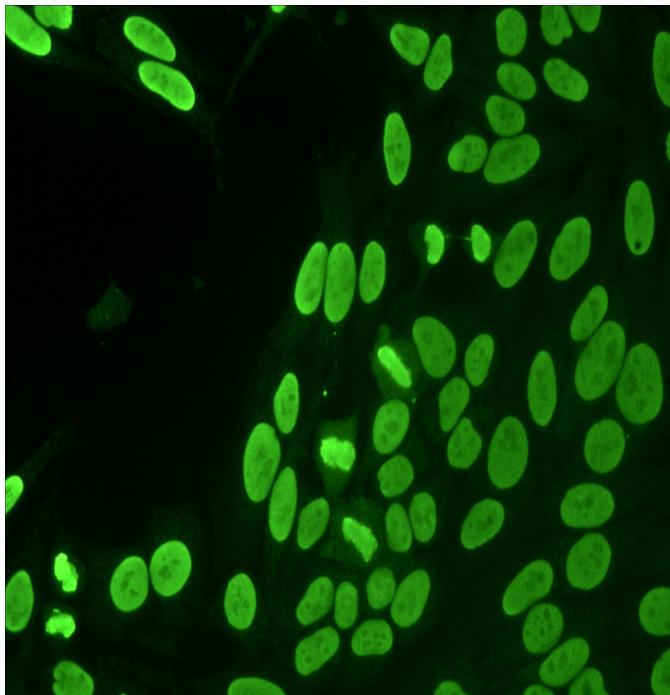
描述：核质遍布细小/粗颗粒荧光。核仁可以染色或不染色。有丝分裂细胞（中期，后期和末期）浓缩的染色质未染色。

靶抗原：Sm, nRNP, SS-A, SS-B, Ku等

相关疾病：全身性红斑狼疮（SLE），干燥综合征、结缔组织病等

1、ANA-筛查的首选检测

间接免疫荧光法（IFA） – 常见核型



核型：均质型

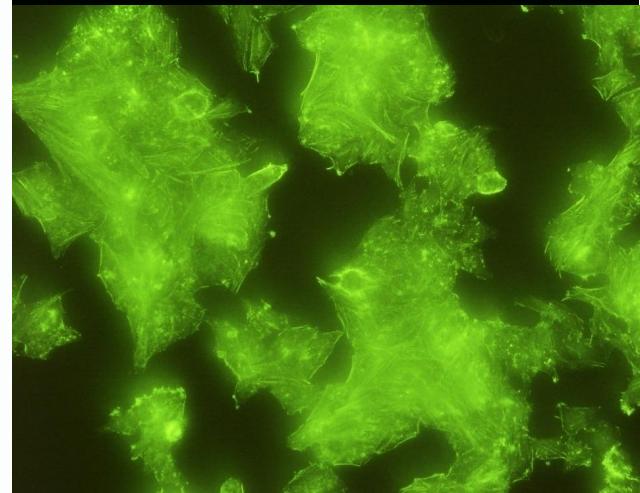
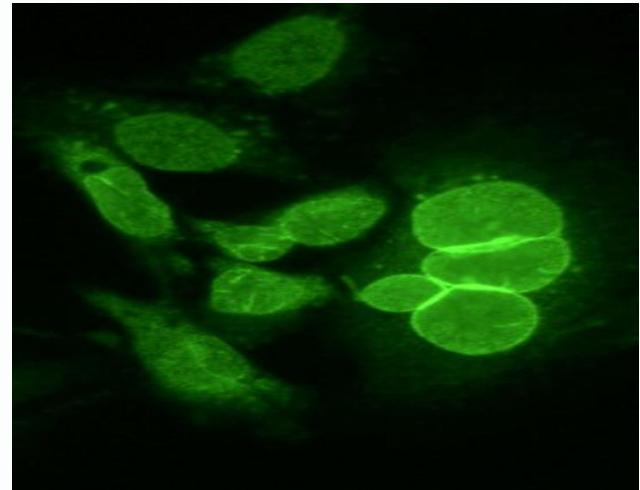
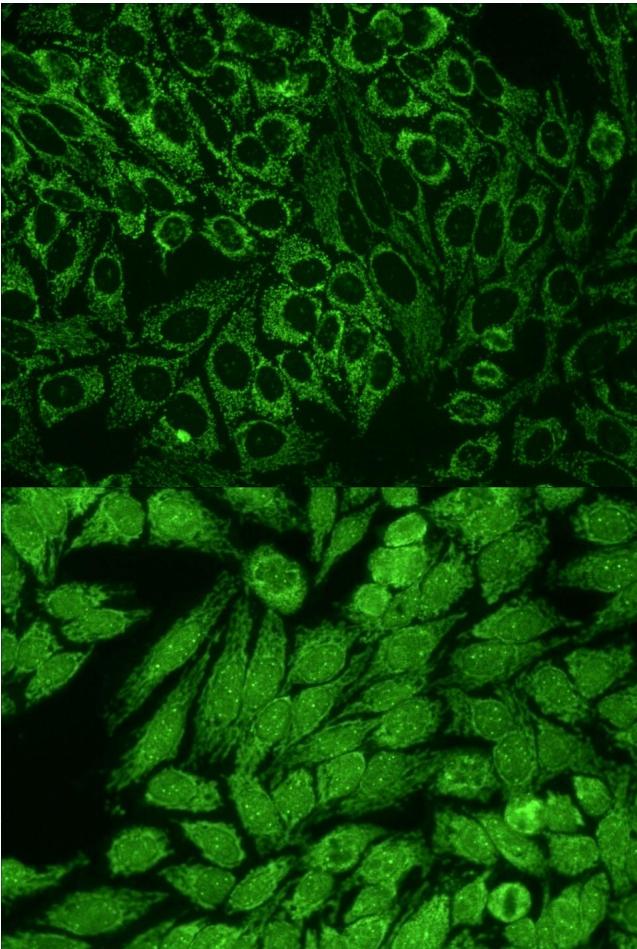
描述：细胞核浆均匀荧光染色。根据细胞基质的不同，核仁染色可有可无。分裂期细胞（中期，后期和末期）的浓缩染色体呈强烈及均匀着染

靶抗原：dsDNA, 核小体, 组蛋白

相关疾病：全身性红斑狼疮（SLE），药物性狼疮，少年型特发性关节炎等

1、ANA-筛查的首选检测

间接免疫荧光法（IFA） – 常见核型-混合核型

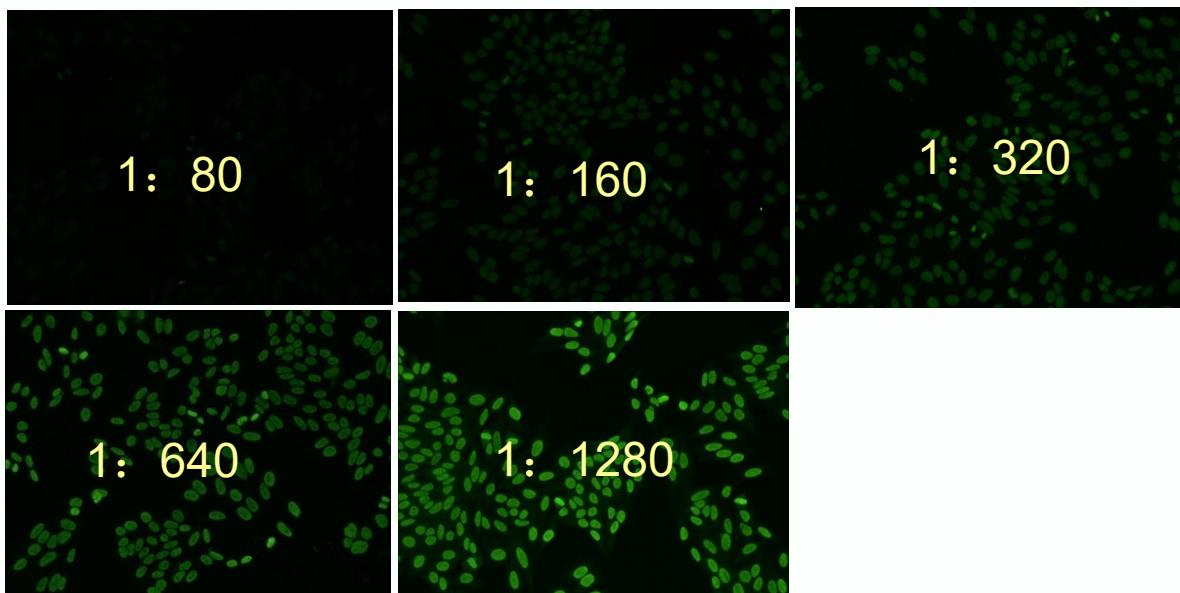


Tip: 由于各种ANA对应靶抗原在细胞中所处部位不同，决定了用间接免疫荧光法检测时，出现不同的染色图形，不同的荧光图谱的临床意义不一样。

1、ANA-筛查的首选检测

间接免疫荧光法（IFA） – 关于滴度

- ◆ 倍比稀释系统：1:80起



- ◆ $\sqrt{10}$

稀释系统：1:100 起

建议 14 荧光模型对进行下一步针对靶抗原的特异性自身抗体的检测具有一定的指导意义,但并非完全一致,不能仅从荧光模型来推断针对靶抗原的特异性自身抗体或 AID。

建议 15 不推荐使用 ANA 滴度(量值)的变化来反映 AID 的活动性和疗效反应性。不同厂家试剂可采用不同的滴度(量值)系统,不同滴度系统不能直接进行滴度值的比较,但部分检测项目可溯源到国际单位(IU/ml)后能进行比较。

Tip：什么样的滴度作为cutoff值更具有临床意义？

注：滴度的高低与病情严重程度并不一定成正比

1、ANA-筛查的首选检测

间接免疫荧光法（IFA） – 临床应用

ANA阳性=自身免疫性疾病 ?

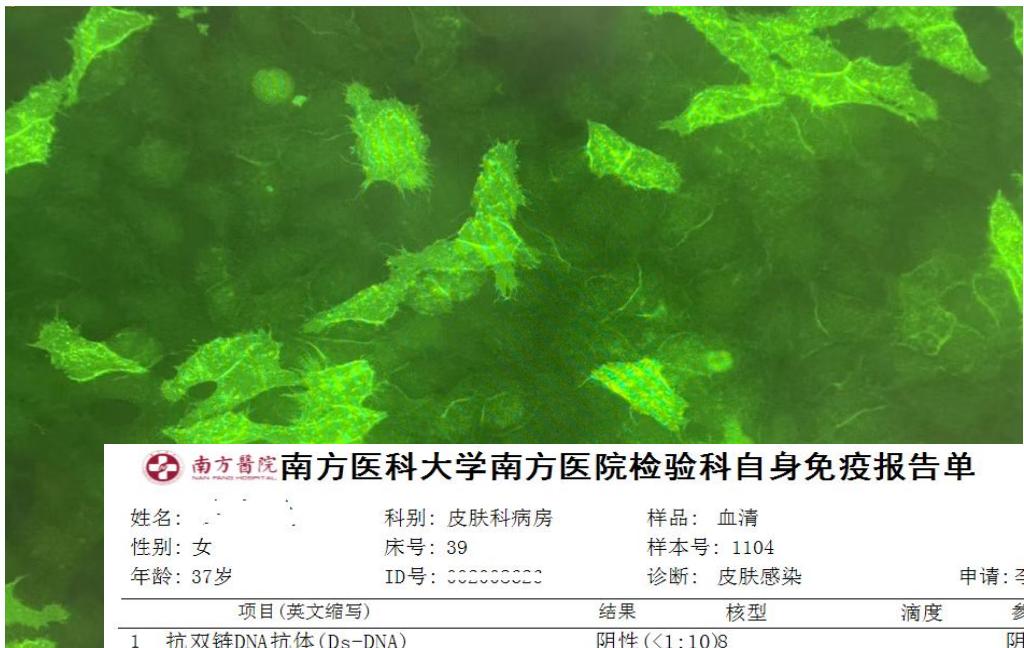
健康人群

- ◆ 女性>男性，出现率随年龄而增加；
- ◆ 风湿性疾病患者亲属；
- ◆ 孕妇；

其它疾病

药物诱导、肝脏疾病、肺部疾病、慢性感染、血液系统异常、恶性肿瘤

PART 01 自身免疫性疾病



南方医院 南方医科大学南方医院检验科自身免疫报告单

姓名: 科别: 皮肤科病房
性别: 女 床号: 39
年龄: 37岁 ID号: 002000000000

样品: 血清
样本号: 1104
诊断: 皮肤感染

132106017389

申请: 李常兴 2021-11-15 08:58

项目(英文缩写)	结果	核型	滴度	参考范围	方法
1 抗双链DNA抗体(Ds-DNA)	阴性(<1:10)8			阴性(<1:10)	IFA
2 抗Jo-1抗体(Jo-1)	阴性(-) 2			阴性(-)	免疫印迹
3 抗ssB抗体(SS-B)	阴性(-) 1			阴性(-)	免疫印迹
4 抗Sm抗体(Sm)	阴性(-) 6			阴性(-)	免疫印迹
5 UI-nRNP抗体(UI-nRnp)	阴性(-) 6			阴性(-)	免疫印迹
6 抗核糖体P蛋白抗体(ARPA/Rib-P)	阴性(-) 1			阴性(-)	免疫印迹
7 抗增殖细胞核抗原抗体(PCNA)	阴性(-) 2			阴性(-)	免疫印迹
8 抗线粒体抗体测定(AMAM2)	阴性(-) 2			阴性(-)	免疫印迹
9 抗着丝点抗体测定(CENPB)	阴性(-) 7			阴性(-)	免疫印迹
10 抗PM-Scl抗体(PM-Scl)	阴性(-) 2			阴性(-)	免疫印迹
11 抗SCL-70抗体(Scl-70)	阴性(-) 1			阴性(-)	免疫印迹
12 抗ssA抗体(SS-A)	阴性(-) 4			阴性(-)	免疫印迹
13 抗核小体抗体(AnuA)	阴性(-) 3			阴性(-)	免疫印迹
14 抗组蛋白抗体(AHA)	阴性(-) 2			阴性(-)	免疫印迹
15 重组Ro52(Ro52)	阴性(-) 4			阴性(-)	免疫印迹

南方医科大学南方医院检验科自身免疫报告单

姓名:	科别: 皮肤科病房	样品: 血清	132106016845		
性别: 女	床号: 39	样本号: 4067			
年龄: 37岁	ID号: 002000000000	诊断: 皮肤感染			
项目(英文缩写)	结果	核型	滴度	参考范围	方法
1 抗核抗体(ANA)	*	阳性(++)	1/640	阴性(<1:80)	IF

请结合临床及其它检查结果综合分析判断，并随访监测。

接收: 2021-11-10 07:52 报告: 202

审核: 庞舒尹

庞舒尹

※

自身免疫

女, 37岁,
主诉: 确诊肺癌7
月余, 靶向药物
治疗后出现躯干
多发疖肿, 双手
指足趾红肿1月。

1、ANA-筛查的首选检测

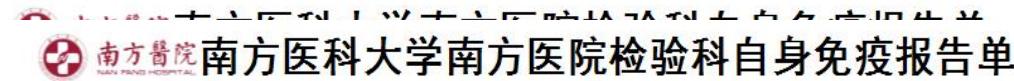
其它方法：酶免法、化学发光法、免疫微球法、数码液相芯片法

(采用高度纯化抗原或全细胞抗原)

优点：定量、操作快速简单；

缺点：抗原谱有限，存在漏检，导致假阴性结果；

PART 01 自身免疫性疾病



(补单)



800013796093

姓名: 科别: 血液科门诊 样品: 血清
性别: 女 床号: 样本号: 1044
年龄: 18岁 ID号: 诊断: 1. 免疫性血小板减少... 申请: 李小芳 2021-11-09 17:00

项目(英文缩写)	结果	核型	滴度	参考范围	方法
1 抗双链DNA抗体(Ds-DNA)	阴性(-)	2		阴性(<1:10)	IFA
2 抗Jo-1抗体(Jo-1)	阴性(-)	0		阴性(-)	免疫印迹
3 抗核抗体(ANA)	* 阳性(+++)	核颗粒型	1/1280	阴性(<1:80)	IFA
4 抗SSB抗体(SS-B)	阴性(-)	1		阴性(-)	免疫印迹
5 抗Sm抗体(Sm)	阴性(-)	1		阴性(-)	免疫印迹
6 UI-nRNP抗体(UI-NRNP)					
7 抗核糖体P蛋白抗体(ARPA/Rib-P)					
8 抗增殖细胞核抗原抗体(PCNA)					
9 抗线粒体抗体测定(AMAM2)					
10 抗着丝点抗体测定(CENPB)					
11 抗PM-Scl抗体(PM-Scl)					
12 抗SCL-70抗体(Scl-70)					
13 抗ssA抗体(SS-A)					
14 抗核小体抗体(AnuA)					
15 抗组蛋白抗体(AHA)					
16 重组Ro52(Ro52)					

南方医科大学南方医院检验科免疫报告单

(补单)

800013796093

800013796093

项目(英文缩写)	结果	单位	参考区间	方法
1 抗核抗体定量(ANA_C)	10.74	u/mL	0.00-18.00	ELISA
2 双链DNA抗体定量(Ds-DNA_C)	10.20	u/mL	0.00-24.00	ELISA
3 Sm抗体定量(Sm_C)	1.50	u/mL	0.00-20.00	ELISA
4 Sm/RNP定量(RNP_C)	2.59	u/mL	0.00-20.00	ELISA

解释/建议: 结果已复查, 请结合临床。

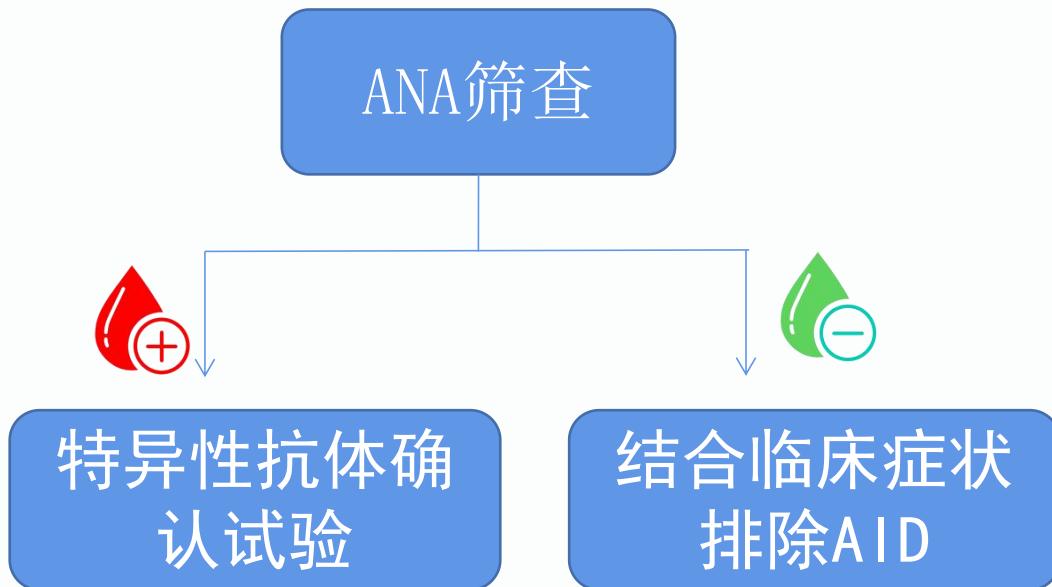
采集: 2021-11-09 17:30 接收:
检验: 黎梓华 审核:

采集: 2021-11-09 17
检验: 杨春莉

采集: 2021-11-09 17:30 接收: 2021-11-09 17:37
检验: 杨春莉 审核: 李欣

报告: 2021-11-10 14:56 打印: 2021-11-18 10:14
※ANTHOS酶标分析仪. 该报告仅对本次检测样本负责.

2、特异性自身抗体确认试验



当临床高度疑诊时，不论ANA总抗体的检测结果如何，都需要对针对靶抗原的特异性自身抗体进行检测

2、特异性自身抗体确认试验

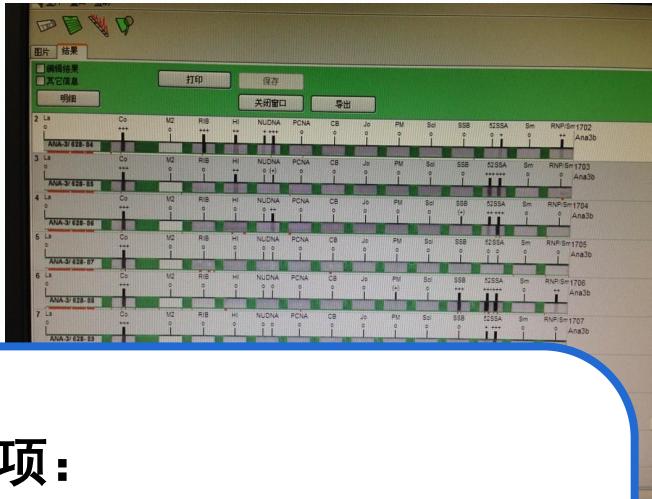
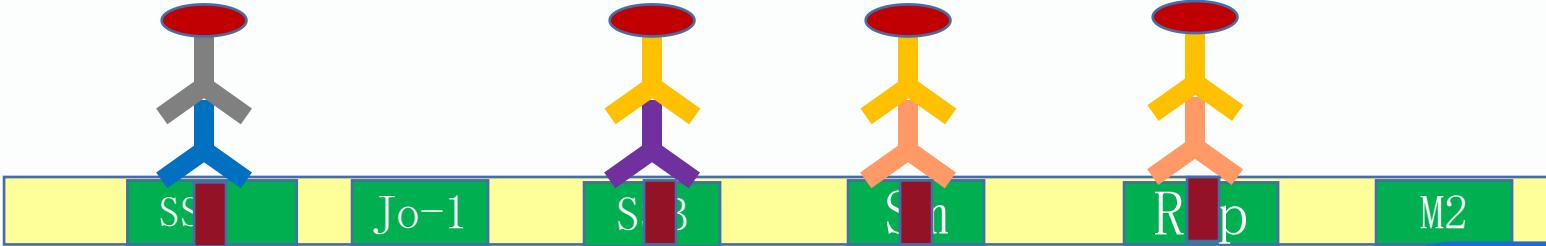


表1 自身抗体纳入 AID 诊断或分类标准的现行国际共识(部分)

疾病	自身抗体	诊断/分类标准
类风湿性关节炎(RA)	抗环瓜氨酸多肽抗体(CCP),类风湿因子(RF)	2010年美国风湿病协会(ACR)/欧洲风湿病协作组织(EULAR)分类标准 ^[17]
系统性红斑狼疮(SLE)	抗核抗体(ANA)≥1:80,抗dsDNA抗体,抗Sm抗体,抗心磷脂抗体(aCL)IgG,抗β2糖蛋白1 IgG,抗着丝点抗体,抗拓扑异构酶抗体-I 抗体,抗SSA(Ro)抗体,抗心磷脂抗体(aCL),狼疮抗凝物,抗β2糖蛋白1抗体	2017年ACR-EULAR 分类标准(草案) ^[18]
硬皮病		2013年ACR-EULAR 分类标准 ^[19]
干燥综合征(pSS)	抗SSA(Ro)抗体,抗心磷脂抗体(aCL),狼疮抗凝物,抗β2糖蛋白1抗体	2016年ACR-EULAR 分类标准 ^[20]
ANCA 相关血管炎	抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA),抗组织蛋白酶3(PR3),抗髓过氧化物酶(MPO)	2017年ACR-EULAR 分类标准 ^[22]
成人和幼年特发性炎性肌病 自身免疫性肝炎	抗组氨酰转移核糖核酸合成酶(抗Jo-1)抗核抗体(ANA),抗平滑肌抗体(SMA),抗可溶性肝抗原/肝胰抗体(SLA/LP),抗肝肾微粒体抗体(LKM)	2017年ACR-EULAR 分类标准 ^[23] 2015年欧洲肝病学会临床实践指南 ^[24]
原发性胆汁性胆管炎	抗线粒体抗体(AMA),抗线粒体-丙酮酸脱氢酶复合物E2抗体(AMA-M2),ANA[(核点型/抗sp100)、(核周型/抗gp210)]	2017年欧洲肝病学会临床实践指南 ^[25]
乳糜泻	抗组织转谷氨酰胺抗体(tTG),抗肌内膜抗体(EMA),抗脱酰胺麸质抗体(DPG)	2012年欧洲儿科胃肠病学、肝脏病学和营养学会(ESPGHAN)诊断标准 ^[26]
I 型糖尿病	谷氨酸脱羧酶抗体(GADA),胰岛细胞抗体(ICA),胰岛素抗体(IAA),蛋白质酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2),锌转运蛋白8抗体(ZnT8)	2017年美国糖尿病协会(ADA)指南 ^[27]

注意事项：

- 方法学性能：化学发光法、免疫印迹法、液相芯片法等；
- 结合临床；
- 临床沟通

项目组合	检测清单
SLA/LP	
LKM-1	
LC-1	
gp210	
sp100	
AMA-M2	
RA	RF-A/G/M MMP3 GPI ILD 筛查
SLE	P0 HIS NUC ANA-check
P0	P0 HIS NUC PCNA
PM-Scl	tTg-A/G DGP-A/G ASCA-A/G
胃肠道	
肌炎	
Jo-1 Mi-2 MDA5 HMGR TIF1y	
糖尿病	



案例分析1

病历摘要

女，46y，主诉“四肢肌肉胀痛2年余，全身多发性皮疹2月”

病史：患者2年余前无明显诱因出现四肢酸痛、发热，最高达40° C，外院诊断“1急性肾衰；2 肺部感染”，给予治疗后好转。

2017年6月患者自觉四肢肌肉疼痛加重，呈拉扯感，自诉难以走路和梳头，夜间休息时减轻，伴四肢多关节肿痛，无晨僵，脱发明显。

自身免疫检查抗核抗体（间接免疫荧光法）阴性，定量四项阴性

南方医科大学南方医院检验科自身免疫报告单 (补单)		
姓名:	科别: 风湿免疫病科病房	样品: 血清
性别: 女	床号: 44	样本号: 1016
年龄: 46岁	ID号: 34762988	诊断:
申请: 林静丽 2017-10-30 15:21		
项目(英文缩写)	结果	核型
1 抗双链DNA抗体(Ds-DNA)	阴性(-)	
2 抗Jo-1抗体(Jo-1)	*	阳性(+)
3 抗核抗体(ANA)		阴性(-)
4 抗ssB抗体(SS-B)		阴性(-)
5 抗Sm抗体(Sm)		阴性(-)
6 UI-nRNP抗体(UI-nRnp)		阴性(-)
7 抗核糖体P蛋白抗体(ARPA/Rib-P)		阴性(-)
8 抗增殖细胞核抗原抗体(PCNA)		阴性(-)
9 抗线粒体抗体测定(AMAM2)		阴性(-)
10 抗着丝点抗体测定(CENPB)		阴性(-)
11 抗PM-Scl抗体(PM-Scl)		阴性(-)
12 抗SCL-70抗体(Scl-70)		阴性(-)
13 抗ssA抗体(SS-A)		阴性(-)
14 抗核小体抗体(AnuA)		阴性(-)
15 抗组蛋白抗体(AHA)		阴性(-)
16 重组Ro52(Ro52)		阴性(-)

分析: 1) 部分特异性抗原在Hep-2细胞中含量少, 不能筛查出来;
2) 当患者临床症状高度提示自身免疫性疾病时, 应该将ANA筛查与特异性抗体同时检测, 以免漏检线索;

抗双链DNA抗体

- ◆ 1957年首先在SLE患者中发现存在，1975年被报告与SLE有密切关系，现公认的SLE高度特异性抗体，**SLE诊断的标准之一**。
- ◆ 抗体滴度的变化与**SLE病情活动相关**，活动期阳性率80%-100%，非活动期阳性率为<30%。
- ◆ 血清抗dsDNA抗体呈高升水平，同时伴补体下降时，提示发生狼疮性肾炎的危险性大。（监视病情变化）

抗双链DNA抗体

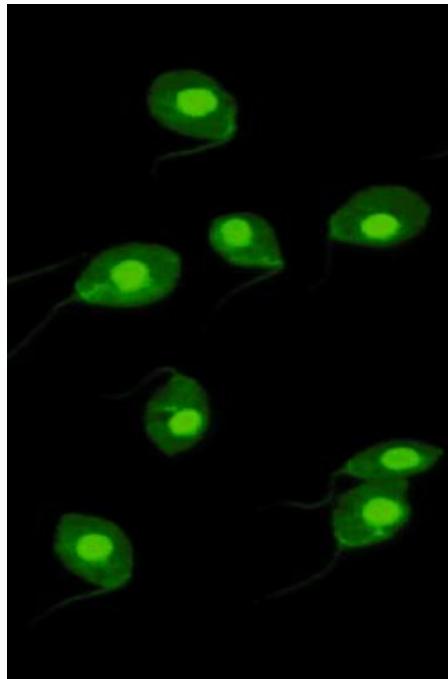
方法	特异性 (%)	敏感性 (%)
ELISA	71–97%	44–79%
Farr	95–99%	32–85%
CLIFT	99–100%	13–47%

建议 7 抗 ds-DNA 抗体检测使用绿蝇短膜虫为实验基质的 IIF 法、ELISA 和放射免疫法。若其他方法检测抗 ds-DNA 抗体阳性与临床表现不符合时，建议采用 IIF 法或放射免疫法进行进一步确认。对 SLE 的疾病活动性进行监测时，应定期使用同种定量检测方法进行抗 ds-DNA 抗体的检测。

抗双链DNA抗体

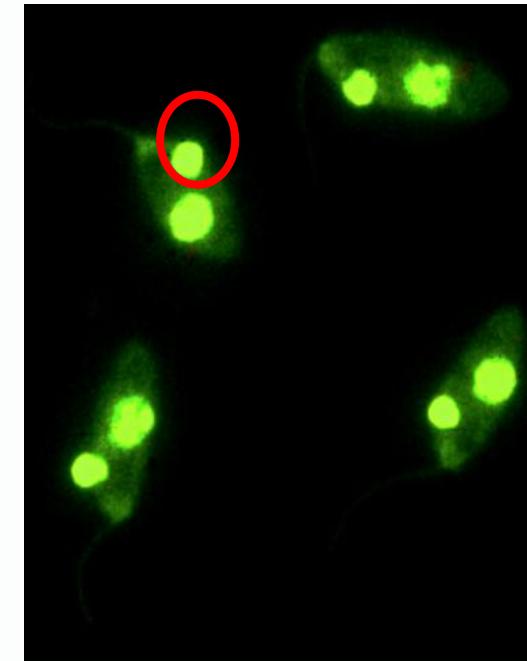
绿蝇短膜虫为抗原基质检测抗ds- DNA抗体

抗dsDNA抗体阴性

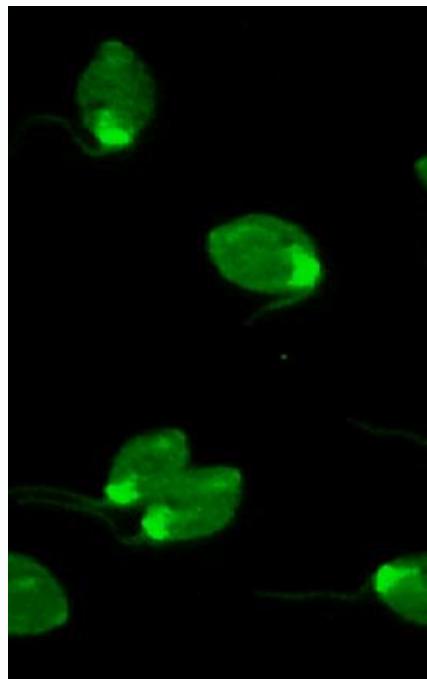


细胞核荧光

抗dsDNA抗体阳性



动基体荧光



鞭毛基体荧光

抗双链DNA抗体- 应用问题

问题矛盾的“dsDNA”

南方医科大学南方医院检验科自身免疫报告单

姓名: 性别: 女 科别: 风湿病(中医)诊疗门诊品: 血清
年龄: 年龄: 申请: 李娟 2021-10-26 10:20
床号: 样本号: 1007 ID号: 33641127 诊断: 1. 系统性红斑狼疮;... 申请: 李娟 2021-10-26 10:20

项目(英文缩写)	结果	核型	滴度	参考范围	方法
1 抗双链DNA抗体 (Ds-DNA)	阴性(-)	3	阴性(<1:10)	IFA	
2 抗Jo-1抗体 (Jo-1)	阴性(-)	4	阴性(-)	免疫印迹	
3 抗核抗体 (ANA)	阴性(-)		阴性(<1:80)	IFA	
4 抗ssB抗体 (SS-B)	阴性(-)	2	阴性(-)	免疫印迹	
5 抗Sm抗体 (Sm)	阴性(-)	2	阴性(-)	免疫印迹	
6 UI-nRNP抗体 (UI-NRNP)	阴性(-)	2	阴性(-)	免疫印迹	
7 抗核糖体P蛋白抗体 (ARPA/Rib-P)	阴性(-)	1	阴性(-)	免疫印迹	
8 抗增殖细胞核抗原抗体 (PCNA)	阴性(-)	2	阴性(-)	免疫印迹	
9 抗线粒体抗体测定 (AMAM2)	阴性(-)	1	阴性(-)	免疫印迹	
10 抗着丝点抗体测定 (CENPB)	阴性(-)	0	阴性(-)	免疫印迹	
11 抗PM-Scl抗体 (PM-Scl)	阴性(-)	1	阴性(-)	免疫印迹	
12 抗SCL-70抗体 (Scl-70)	阴性(-)	2	阴性(-)	免疫印迹	
13 抗ssA抗体 (SS-A)	阴性(-)	0	阴性(-)	免疫印迹	
14 抗核小体抗体 (AnuA)	阴性(-)	2	阴性(-)	免疫印迹	
15 抗组蛋白抗体 (AHA)	阴性(-)	0	阴性(-)	免疫印迹	
16 重组Ro52 (Ro52)	阴性(-)	2	阴性(-)	免疫印迹	

采集: 2021-10-26 10:45 接收: 2021-10-26 10:51 报告: 2021-10-27 15:40 打印: 2021-10-28 09:10
检验: 李欣 审核: 庞舒尹 庞舒尹
※自身免疫分析仪, 该报告仅对本次检测样本负责。

南方医科大学南方医院检验科免疫报告单

800013603677 800013603677
姓名: 性别: 女 年龄: 科别: 风湿病(中医)诊疗门诊品: 血清
床号: 样本号: 5011 ID号: 33641127 诊断: 1. 系统性红斑狼疮;... 申请: 李娟 2021-10-26 10:20

项目(英文缩写)	结果	单位	参考区间	方法
1 抗核抗体定量 (ANA_C)	4.03	u/ml	0.00-18.00	ELISA
2 双链DNA抗体定量 (Ds-DNA_C)	↑ >300.00	u/mL	0.00-24.00	ELISA
3 Sm抗体定量 (Sm_C)	0.00	u/ml	0.00-20.00	ELISA
4 Sm/RNP定量 (RNP_C)	1.40	u/mL	0.00-20.00	ELISA

解释/建议: DNA_C: 440.21u/ml, 此结果仅供参考。

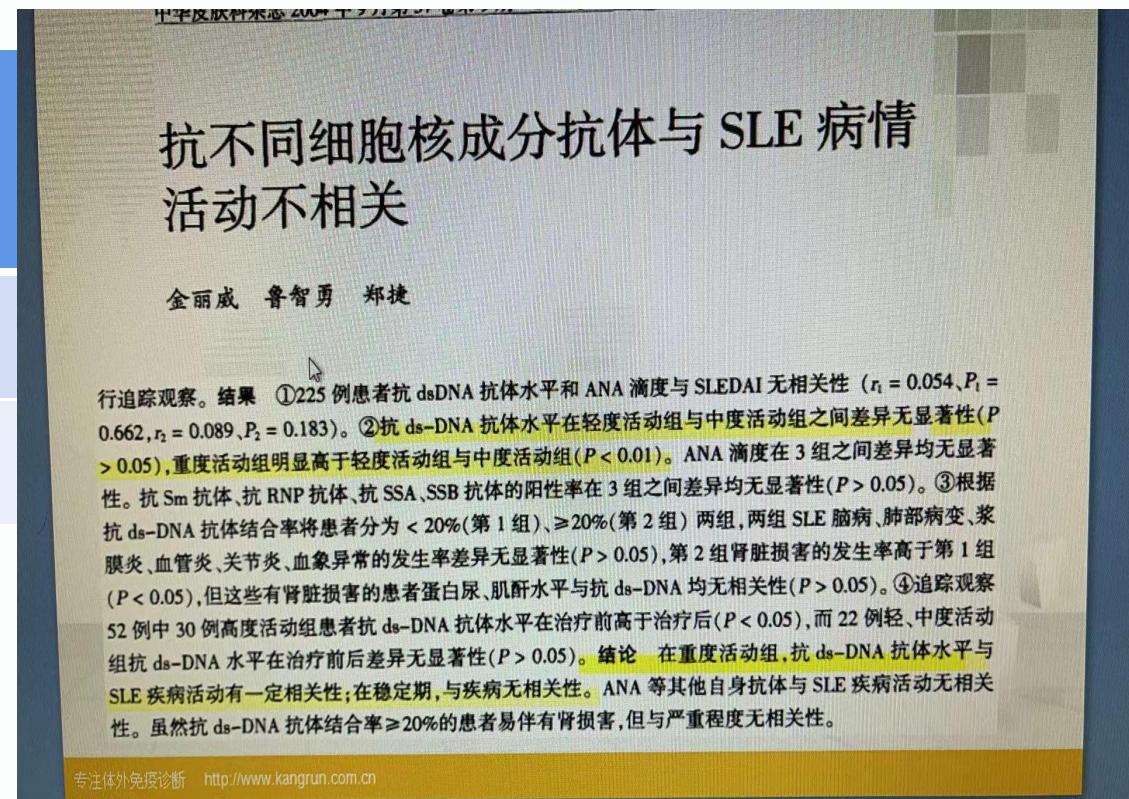
采集: 2021-10-26 10:45 接收: 2021-10-26 10:51 报告: 2021-10-27 14:36 打印: 2021-10-28 09:10
检验: 李欣 审核: 庞舒尹 庞舒尹
※ANTHOS酶标分析仪, 该报告仅对本次检测样本负责。

稳定期 SLE患者

抗双链DNA抗体- 应用问题

问题 矛盾的 “dsDNA”

品牌	A品牌 dsDNA-G ELISA	B品牌 dsDNA-G ELISA	C品牌 dsDNA-G, M ELISA	D品牌 dsDNA-G CLIA
复查结果	>300.00	139.56	207.42	3.56
参考值	18	20	46	20



抗双链DNA抗体- 应用问题

问题 矛盾的 “ dsDNA ”

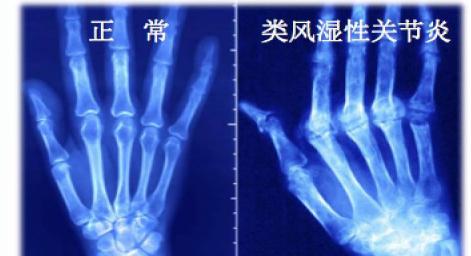
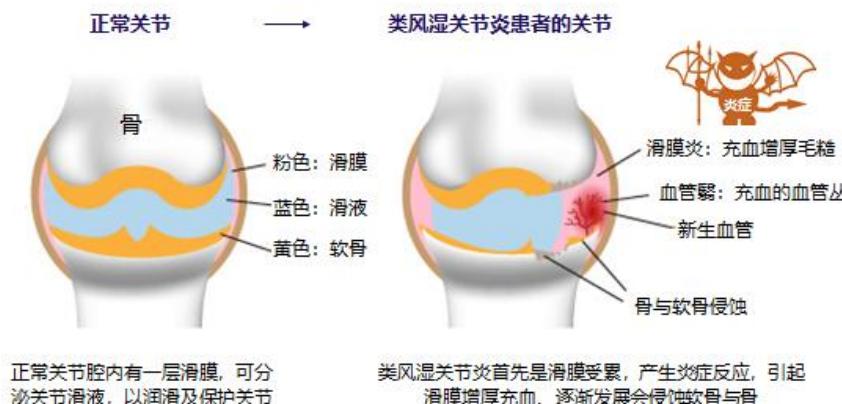
- ◆ 目前认为IIF法特异性高于ELISA法
- ◆ 小于5%的非AID疾病患者出现低滴度抗ds-DNA抗体阳性
- ◆ ELISA阳性， IIF阴性 （潜在发病人群？ 非AID疾病患者？ 假阳性？ ）
- ◆ 不同试剂盒在检测抗ds-DNA的结果之间也存在差异（主要和抗原来源有关）

Reference:

- 1, Clinical significance of ELISA positive and immunofluorescence negative anti-dsDNA antibody. Kim KH, Han JY, Kim JM, Lee SW, Chung WT. Clin Chim Acta. 2007 May 1;380(1-2):182-5. Epub 2007 Feb 15.
- 2, Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. Kavanaugh AF, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Arthritis Rheum. 2002 Oct 15;47(5):546-55.

类风湿性关节炎相关自身抗体

- 类风湿关节炎 (Rheumatoid arthritis ,RA) 是一种以**关节滑膜炎症**为主要病理表现的慢性、系统性自身免疫性疾病。
- 病理表现主要为**滑膜细胞增生**、**炎症细胞浸润**、**软骨基质的降解**、**血管翳形成**。
- 特征：慢性**对称性**的炎性关节病变，可伴有全身多个系统受累。
血清中可出现多种自身抗体。
导致关节结构破坏、畸形和功能障碍，不同程度致残。



PART 01 自身免疫性疾病



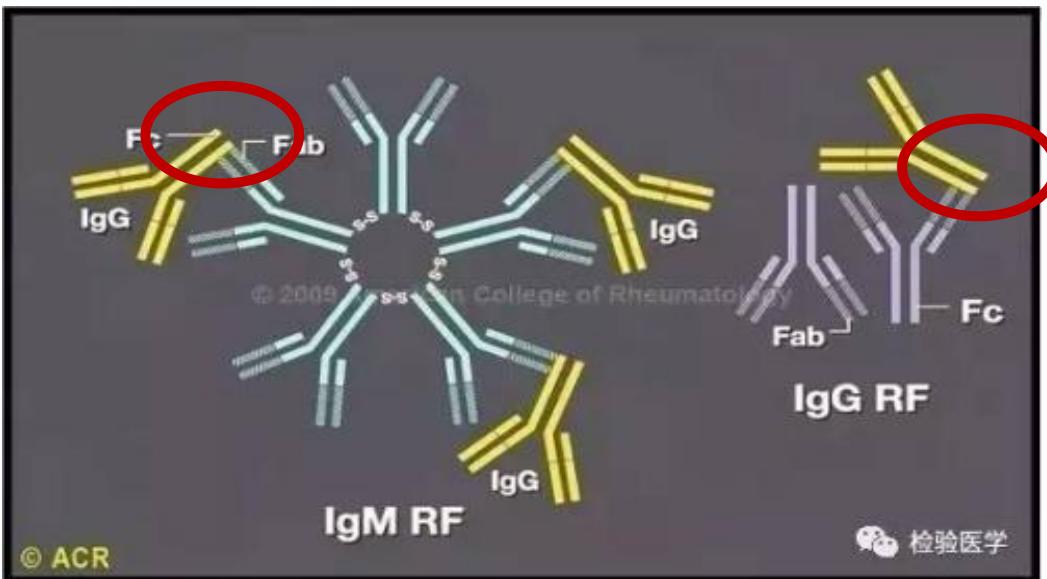
表1 2010年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟颁布的类风湿关节炎分类标准和评分

分类标准	评分(分)
关节受累情况(0~5分)	
1个大关节	0
2~10个大关节	1
1~3个小关节(伴/不伴大关节受累)	2
4~10个小关节(伴/不伴大关节受累)	3
>10个关节(包括至少1个小关节)	5
血清学(0~3分)(确诊至少需要1条)	
RF和ACPA均为阴性	0
RF或ACPA至少一项低滴度阳性	2
RF或ACPA至少一项高滴度阳性	3
急性期反应物(0~1分)(确诊至少需要1条)	
CRP和ESR均正常	0
CRP或ESR异常	1
症状持续时间(0~1分)	
<6周	0
≥6周	1

注：应用于至少有一个关节肿胀，且排除其他疾病的人群。各项累计最高分为6分或6分以上即可诊断类风湿关节炎；RF为类风湿因子；ACPA为抗瓜氨酸肽/蛋白抗体；CRP为C反应蛋白；ESR为红细胞沉降率

类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)

是抗变性 IgG 的自身抗体，为 19S 的 IgM，也可见 7S 的 IgG 和 IgA。与人变性 IgG 结合，不与正常 IgG 发生凝集反应。



◆ 检测类型

IgM型：主要类型。伴关节功能障碍
提示预后不良

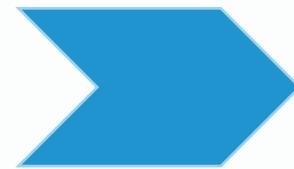
IgG型：与滑膜炎、血管炎、关节症状相关，
更具病理意义

IgA型：临床活动指标，关节症状、骨质破
坏

IgE型：主要在关节液和胸水中

类风湿性关节炎相关自身抗体-RF

疾病	阳性率
RA	79%
SLE	30%
SS	95%
PSS	80%
DM	80%
MCTD	25%



临床应用注意问题：

- 作为类风湿关节炎（RA）的筛选试验有一定的价值，至少75%的患者RF（+）。高滴度RF有助于RA早期诊断，滴度变化有助于观察病情变化。
- 对于RA而言并不具特异性。
- (一) 并不能除外RA，而(+)也不能因此确诊

非特异性：存在于许多非风湿性疾病和健康人血清中 (<60岁：1-5%；>60岁：5-30%)

类风湿性关节炎相关自身抗体

抗瓜氨酸化肽抗体 (ACPA)

ACPA：一类以瓜氨酸化蛋白为靶抗原的自身抗体



抗环瓜氨酸肽 (CCP) 抗体



抗角蛋白抗体 (AKA)



抗核周因子 (APF)

！ 阳性不能独立作为确诊依据，还应根据相关临床诊疗指南，结合患者关节炎的临床特点、影像学及实验室检测结果进行诊断。

抗环瓜氨酸肽（CCP）抗体

靶抗原

丝集蛋白中的瓜氨酸肽。

临床意义

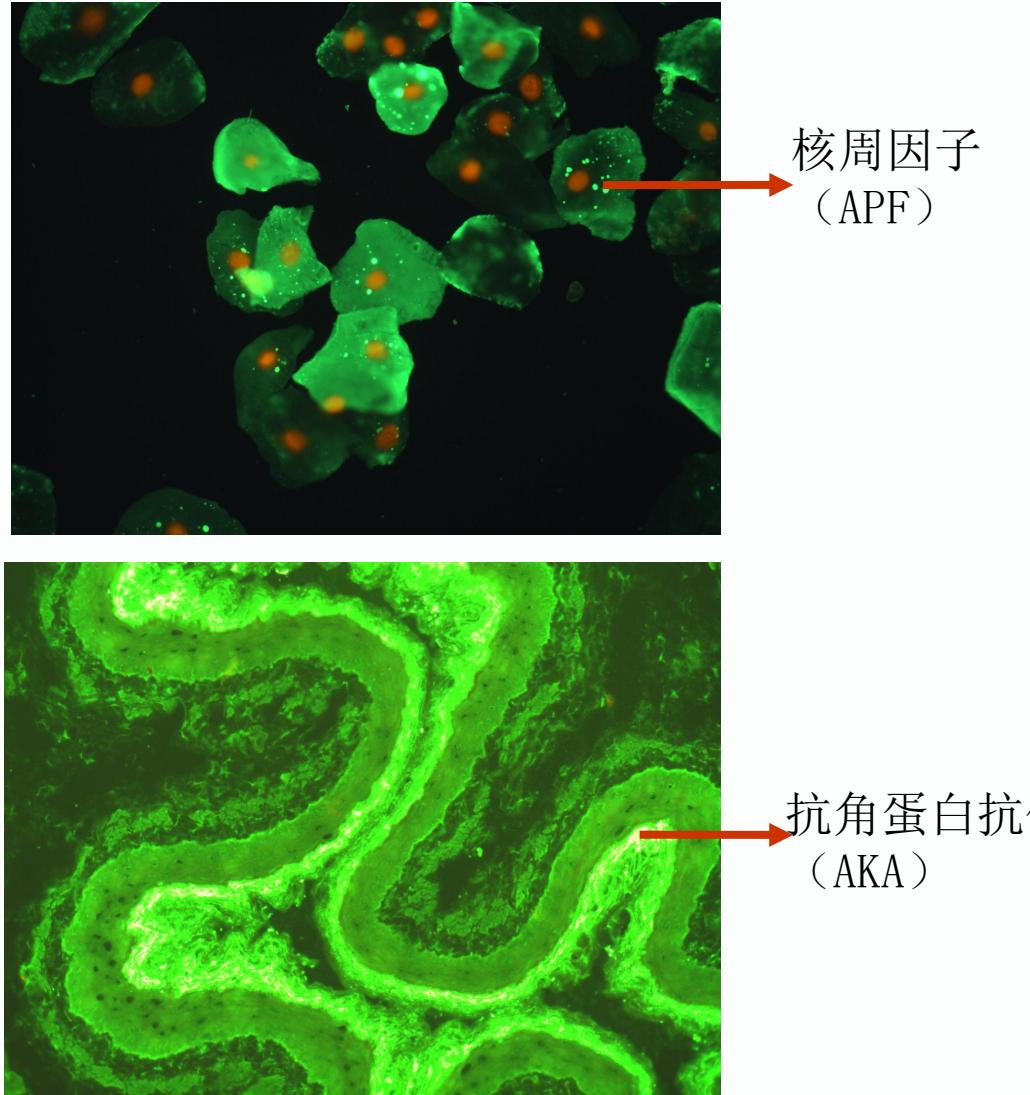
- 对RA患者有较好的特异性 (>90%)，敏感性为56%- 80%
- 有助于辅助**早期诊断**，
- 与病情进展相关，抗CCP阳性患者RA疾病进展更严重，危险度的比值 (OR) 比为2.5，有效的抗风湿药物可以降低抗CCP抗体滴度

抗角蛋白抗体 (AKA)

1979年Young等发现RA血清中有一种能与鼠食管角质层反应的抗体，并对RA具有特异性，命名为AKA。

1989年Vincent等提出应将AKA更名为抗角质层抗体更为恰当。

AKA可以在RA发病以前若干年出现，所以有**早期诊断**价值。与RA压痛、晨僵时间和CRP有关。



RA其它相关自身抗体

- ◆ 抗RA33抗体
- ◆ 抗瓜氨酸化 α 烯醇化酶多肽1（CEP-1）抗体
- ◆ 抗氨基甲酰化蛋白（CarP）抗体
- ◆ 抗肽基精氨酸脱亚胺酶4（PAD4）抗体
- ◆

抗磷脂抗体 (Antiphospholipid antibody, APL)

一组负电荷磷脂（结合蛋白）的自身抗体，其靶抗原包括：心肌磷脂，磷脂酰丝氨酸，磷脂酰肌醇等脂质等。

APLs主要包括：

狼疮抗凝物 (LA)

抗心磷脂抗体 (ACA)

抗 β 2糖蛋白抗体 (a- β 2GPI)

临床意义：主要辅助抗磷脂综合征 (APS) 诊断

抗磷脂抗体 (Antiphospholipid antibody, APL)

抗磷脂综合征 (APS) 是一种系统性自身免疫疾病，是以血栓形成和/或病理妊娠为主要临床特征，以及实验室检查为持续性抗磷脂抗体 (aPLs) 阳性的一组症候群。

血栓性APS (TAPS)

产科APS (OAPS)

症状复杂，多系统受累，涉及多学科的疾病（风湿、血液、妇产、神经、心血管、皮肤科等），易漏诊与误诊

APS分类标准(2006年悉尼)

临床标准

血管栓塞

任何组织或器官的动、静脉和小血管血栓≥1次

异常妊娠

- 1) ≥1次不明原因的胎龄≥ 10周的死胎 (胎儿形态正常)
- 2) ≥1次孕34周前早产 (新生儿形态正常) 原因: a、严重子痫或先兆子痫; b、严重胎盘功能不全, 或
- 3) ≥3次 (孕10周内)不能解释的连续的自发流产, 而非母亲的解剖结构或激素异常以及父母的染色体的原因

实验室标准

- 1) IgG-aCL/IgM-aCL (中、高水平)
≥2次, 时间间隔≥12周; β 2-GP1依赖的aCL阳性
- 2) LA 阳性: 阳性≥2次, 时间间隔≥12周

确诊条件: 病程中至少有一个临床表现及一个实验室阳性指标

aPLs已成为APS分类标准中的实验室检测指标

非标准化抗磷脂抗体 (non-criteria aPLs) : 抗磷脂酰丝氨酸 (aPS) 、抗磷脂酰肌醇 (aPI) 、抗鞘磷脂 (aSM) 、抗磷脂酰胆碱 (aPC) 和抗磷脂酰乙醇胺 (aPE) 等

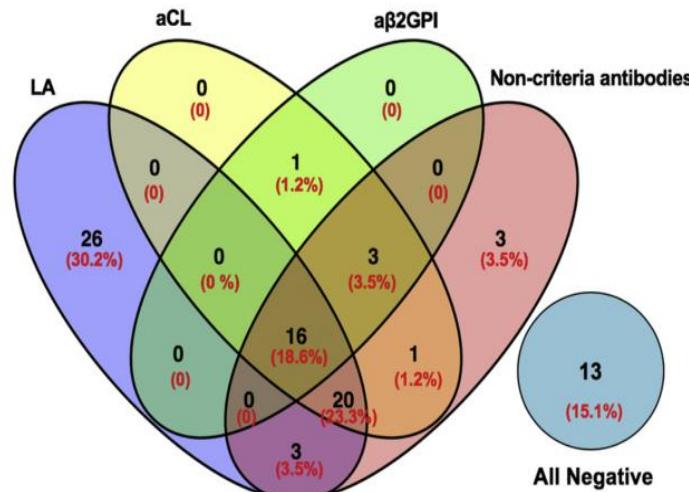


Fig. 1. Relationships among multiple non-criteria aPLs and criteria aPLs in patients with antiphospholipid syndrome (APS). aCL, anticardiolipin antibodies; a β 2GP1, anti- β -2-glycoprotein 1 antibodies; LA, lupus anticoagulants; aPE, antiphosphatidylethanolamine, aPS, anti-phosphatidylserine, aPI, anti-phosphatidylinositol; aPC, antiphosphatidylcholine; aSM, antisphingomyelin.

➤ Of note, the non-criteria aPLs were detected in 3 of those patients (18.8%, 3/16)

➤ APS patients that were negative for IgM/IgG aCL and IgM/IgG a β 2GP1, non-criteria aPLs were detected in 6 patients (13.3%, 6/45)

IgG-aPS、IgM-aPS、IgG-aPI和IgG-aPC与血栓形成有显著相关性，但均与动脉血栓形成有关，与静脉血栓形成无关

其它AID相关自身抗体

- ◆ 肌炎抗体谱相关检测（如ARS抗体）
- ◆ 心肌相关抗体检测（如抗心肌润盘抗体）
- ◆ 糖尿病相关自身抗体检测（如胰岛细胞抗体）
- ◆ 抗自身甲状腺疾病抗体检测（如抗甲状腺球蛋白抗体等）
- ◆

自身抗体临床应用小结

◆ 诊断与鉴别诊断

不同的AID多具有特征性自身抗体谱，标记性抗体或特异性抗体对AID诊断与鉴别诊断意义

◆ 病情评估与治疗检测：

通过自身抗体效价与滴度消长，可判断疾病的活动性，观察治疗反应，**此类自身抗体实验室应**

检测强调定量、定期检测。但是有些抗体，如AMA滴度与疾病严重程度无关。

临床应用小结

◆ 病程转归与预告判断：

某些自身抗体与疾病发展、转归相关，如局限型系统性硬化病中抗着丝点抗体阳性患者预后良好，而弥漫型系统性硬化病中抗Scl-70 抗体阳性且年长发病患者预后较差。

◆ 致病机制的研究，

通过自身抗体临床应用实践，可进一步研究和阐明AID发病机制。

自身抗体应用一般性原则

筛查试验：抗核抗体、免疫球蛋白IgG、A、M含量，补体量、类风湿因子等

特异性自身抗体检测：ENA抗体谱、抗dsDNA抗体、抗AKA等

检测方法：水平1：IIF筛查

水平2：ELISA或West-Blot或化学发光法

注意事项

自身抗体项目合理选择：

临床需要：有价值，

患者：效益平衡

检测项目、检测程序合理选择



自身抗体检测实验结果解释：

结果解释：临床表现与实验室结果不符？

临床复杂性：个体之间临床表现异质性

实验室检测局限性：筛选实验和特异性抗体确认试验差异（方法学，实验室差异）





A machine learning model identifies patients in need of autoimmune disease testing using electronic health records

Received: 15 July 2022

Iain S. Forrest ^{1,2,3,4}, Ben O. Petrazzini ^{1,4}, Áine Duffy ^{1,4}, Joshua K. Park ^{1,2,4}, Anya J. O'Neal ⁵, Daniel M. Jordan ^{1,4}, Ghislain Rocheleau ^{1,4}, Girish N. Nadkarni ^{1,3,4,6}, Judy H. Cho ^{1,3,4,6}, Ashira D. Blazer ⁷ & Ron Do ^{1,3,4}

Accepted: 5 April 2023

Published online: 25 April 2023

Systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs) can lead to irreversible damage if left untreated, yet these patients often endure long diagnostic journeys before being diagnosed and treated. Machine learning may help overcome the challenges of diagnosing SARDs and inform clinical decision-making. Here, we developed and tested a machine learning model to identify patients who should receive rheumatological evaluation for SARDs using longitudinal electronic health records of 161,584 individuals from two institutions. The model demonstrated high performance for predicting cases of autoantibody-tested individuals in a validation set, an external test set, and an independent cohort with a broader case definition. This approach identified more individuals for autoantibody testing compared with current clinical standards and a greater proportion of autoantibody carriers among those tested. Diagnoses of SARDs and other autoimmune conditions increased with higher model probabilities. The model detected a need for autoantibody testing and rheumatology encounters up to five years before the test date and assessment date, respectively. Altogether, these findings illustrate that the clinical manifestations of a diverse array of autoimmune conditions are detectable in electronic health records using machine learning, which may help systematize and accelerate autoimmune testing.

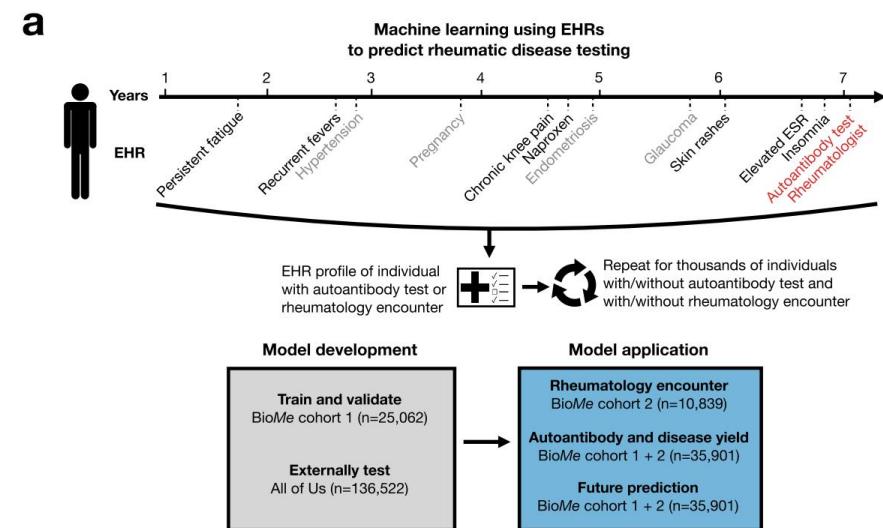


Fig. 1 | Model performance to predict autoantibody testing using electronic health records (EHRs) in validation and external test datasets. a Schematic of study design depicting a hypothetical individual who received autoantibody testing and had a rheumatology encounter; EHR data preceding the test or encounter date is collected as input to the machine learning model. **b, c** Performance metrics in the validation dataset from BioMe Biobank (BioMe cohort 1) and the external test dataset from All of Us.

PART 03

变态反应性疾病 实验诊断



变态反应病是一组异常的免疫反应，是由变态反应（allergy）导致的各种疾病。按照发生机制的不同，变态反应可分为若干类型

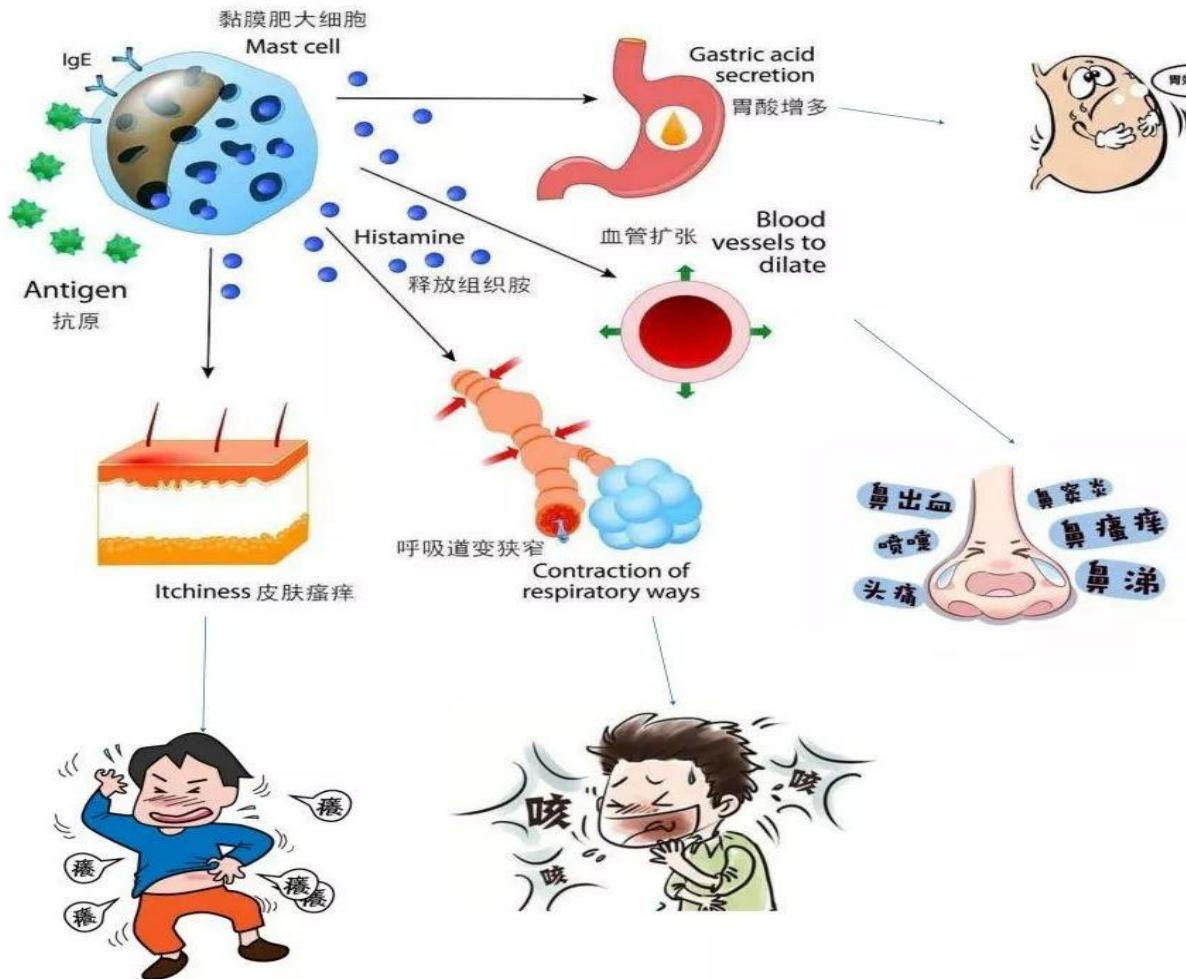
型别	别名	发生机制	主要相关疾病
I型	即刻型、反应素型、过敏反应	IgE/肥大细胞和嗜碱性粒细胞介导的血管和平滑肌反应	支气管哮喘、药物过敏荨麻疹、过敏性鼻炎、过敏性休克等
II型	细胞毒型，细胞结合抗原型	IgG, IgM/补体或粒细胞介导的靶细胞溶解和吞噬等	新生儿溶血症、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜等
III型	免疫复合物型	免疫复合物/补体介导的组织炎症	血清病、皮肤血管炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等
IV型	迟发型（细胞介导型）超敏反应	TH细胞介导的浸润性炎症	接触性皮炎、移植排斥反应、结核病等

过敏性疾病：

- ◆ **流行病学：**影响了**40%**的人群，全球范围内约有4亿人患有AR，3亿人患有哮喘，2.5亿人有食物过敏。被WHO列为**最常见的六大慢病之一**。
- ◆ **我国常见过敏原：**南方以尘螨、霉菌、蟑螂等常年过敏原为主，北方则以树木、禾本科植物、杂草等春秋季节花粉过敏原为主。



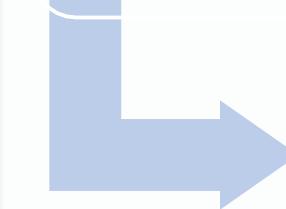
临床表现：以呼吸系统、消化系统和皮肤为多见



过敏性疾病的临床诊断“三部曲”

怀疑过敏性疾病

确认性试验



- 基于病史+临床症状



- SPT和血清sIgE检测



进一步确诊
(必要时)

- 体内激发试验

SPT(The skin prick test):皮肤点刺试验

3. 操作方法:

通常在前臂掌侧或上背的正常皮肤上进行试验，15或20分钟后查看结果。



中华预防医学杂志 2022 年 10 月第 56 卷第 10 期 Chin J Prev Med, October 2022, Vol. 56, No. 10

· 1387 ·

· 标准·指南·共识 ·

过敏性疾病诊治和预防专家共识(Ⅰ)

北京医学会变态反应学分会
通信作者:王良录,中国医学科学院北京协和医院变态反应科,北京 100730, Email:
wanglianglu@sina.com;张罗,首都医科大学附属北京同仁医院鼻变态反应科,北京
100005, Email: drluozhang@139.com;王学艳,首都医科大学附属北京世纪坛医院变态
反应中心,北京 100038, Email: wangxueyan2018@163.com

© 蓝莓医生

免疫球蛋白 E——总 IgE与变应原特异性 IgE

除过敏外其它导致总 IgE升高的因素

ABPA（变应性支气管肺曲霉病）：诊断及随访监测

寄生虫疾病

感染：全身性白色念珠菌感染、EBV、HIV、百日咳…

皮肤疾患：慢性肢端皮炎、类天疱疮…

肿瘤：霍奇金氏病、支气管肺癌、IgE 骨髓瘤

免疫缺陷病：高IgE综合症、选择性 IgA 缺乏

症 药物：恩夫韦地、福尔可定

其它：肾病综合症、药物诱发间质性肾炎

总 IgE升高不能确诊过敏性疾病

总 IgE正常不能排除过敏性疾病

sIgE才是评估过敏状态的指标

总 IgE的价值

- 有助于解释sIgE的结果，帮助排除过敏性疾病
- 筛选适合奥马珠单抗治疗的患者，确定合适的剂量
- 帮助诊断ABPA，评估ABPA的治疗效果及是否复发
- sIgE/tIgE可以帮助预测特异性免疫治疗的疗效

PART 02 变态反应性疾病



南方医科大学南方医院检验科免疫报告单 (补单)

姓名:

科别: 呼吸与危重症医学科门诊 样品: 血清

性别: 女

床号:

样本号: 2

年龄: 14岁

ID号: ZA3486607

诊断: 1. 发热; 2. 嗜酸粒...

800014367586

800014367586

申请: 林伟贤 2021-12-21 10:45

项目(英文缩写)	结果	单位	参考区间	方法
1 户尘螨(d1) (House dust mite_d1)	↑ 77.90	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
2 粉尘螨 (d2) (House dust mite_d2)	↑ 97.10	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
3 德国小蠊(i6) (Cockroach, German_i6)	0.04	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
4 狗毛(e5) (Dog dander_e5)	↑ 1.63	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
5 蛋白(f1) (Egg white_f1)	0.09	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
6 牛奶 (f2) (Milk_f2)	0.10	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
7 小麦(f4) (Wheat_f4)	0.04	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
8 虾(f24) (Shrimp_f24)	0.11	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
9 猫皮屑(e1) (Cat dander_e1)	↑ 1.17	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
10 烟曲霉(m3) (Aspergillus fumigatus_m3)	0.04	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
11 链格孢(m6) (Alternaria alternata_m6)	0.02	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
12 芝麻 (f10) (Sesame seed_f10)	0.04	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
13 花生 (f13) (Peanut_f13)	0.03	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
14 大豆 (f14) (Soybean_f14)	0.05	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
15 蟹 (f23) (Crab_f23)	0.13	kUA/L	<0.35	荧光免疫法
16 豚草 (w1) (Common ragweed_w1)	0.10	kUA/L	<0.35	荧光免疫法

备注:1、单项过敏原特异性IgE抗体浓度大于0.35 kUA/L, 表示患者被该过敏原致敏, 提示过敏风险提高; 2、特异性IgE抗体浓度与发生症状的可能性正相关, 即特异性IgE抗体浓度越高, 发生临床症状的概率越高, 但是是否发生症状, 还需结合其他因素综合考虑, 如:患者年龄、过敏体质程度、过敏原负荷程度、致敏原类型和以前的症状; 3、对于低龄儿童来说, 当特异性IgE抗体浓度在0.10-0.34kUA/L时, 也可能引起临床过敏症状, 提示过敏风险提高, 需引起注意。

采集: 2021-12-21 11:06 接收: 2021-12-21 11:10 报告: 2021-12-22 12:35 打印: 2021-12-29 10:07

检验: 杨春莉

审核: 江海霞

石丽容

※该报告仅对所检测样本负责.

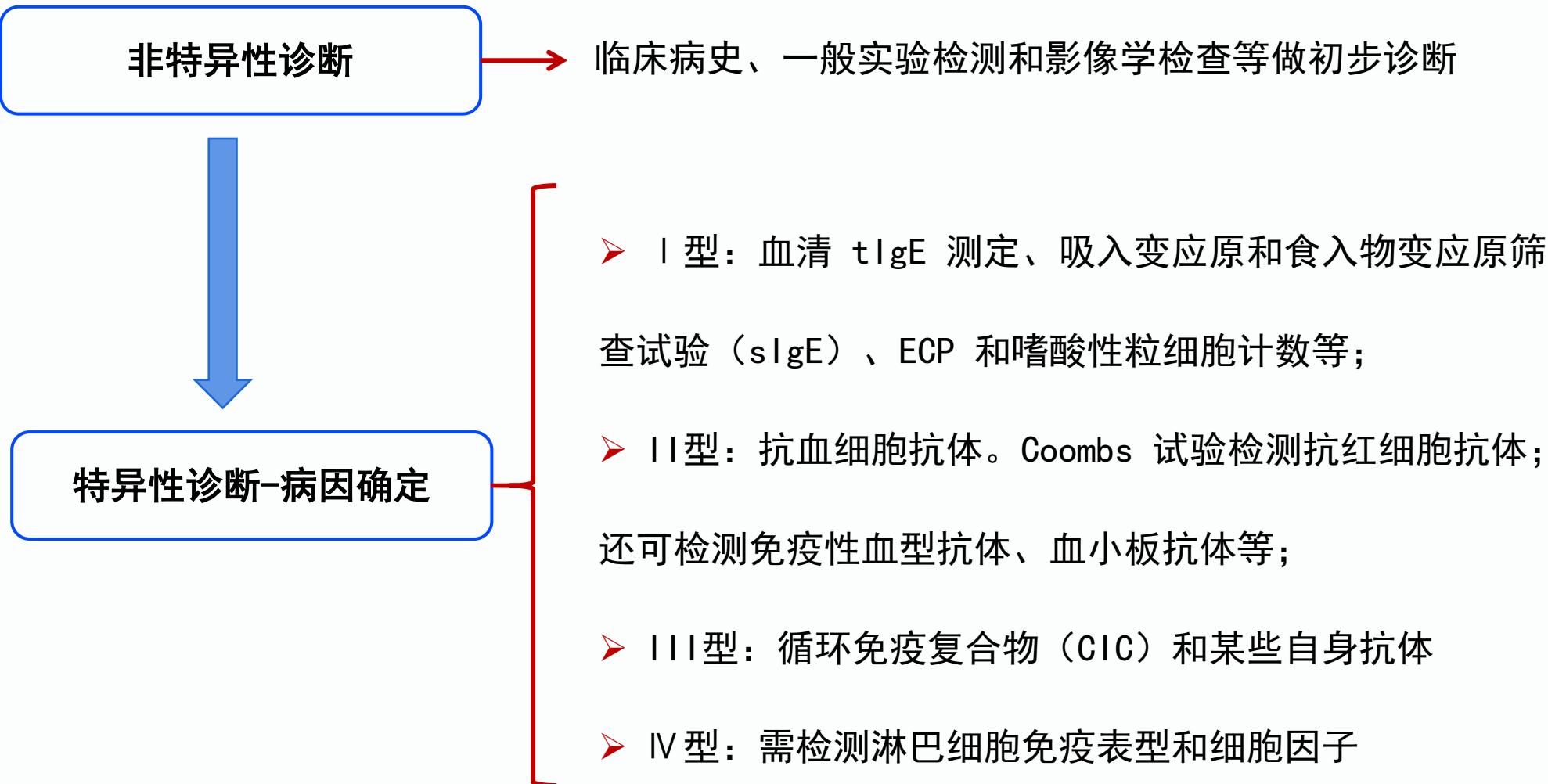
免疫球蛋白 E——总 IgE 与变应原特异性 IgE

sIgE 临床不符的可能情况：

- 1) 交叉反应或交叉致敏；
- 2) 症状阈值效应；季节性和常年性过敏原叠加起来具有累积效应，进而导致患者达到症状阈值；
- 3) 食物剂量制备形式和辅助因子可改变食物过敏反应的结果：酒精，非甾体类抗炎药，运动可以诱发食物过敏；

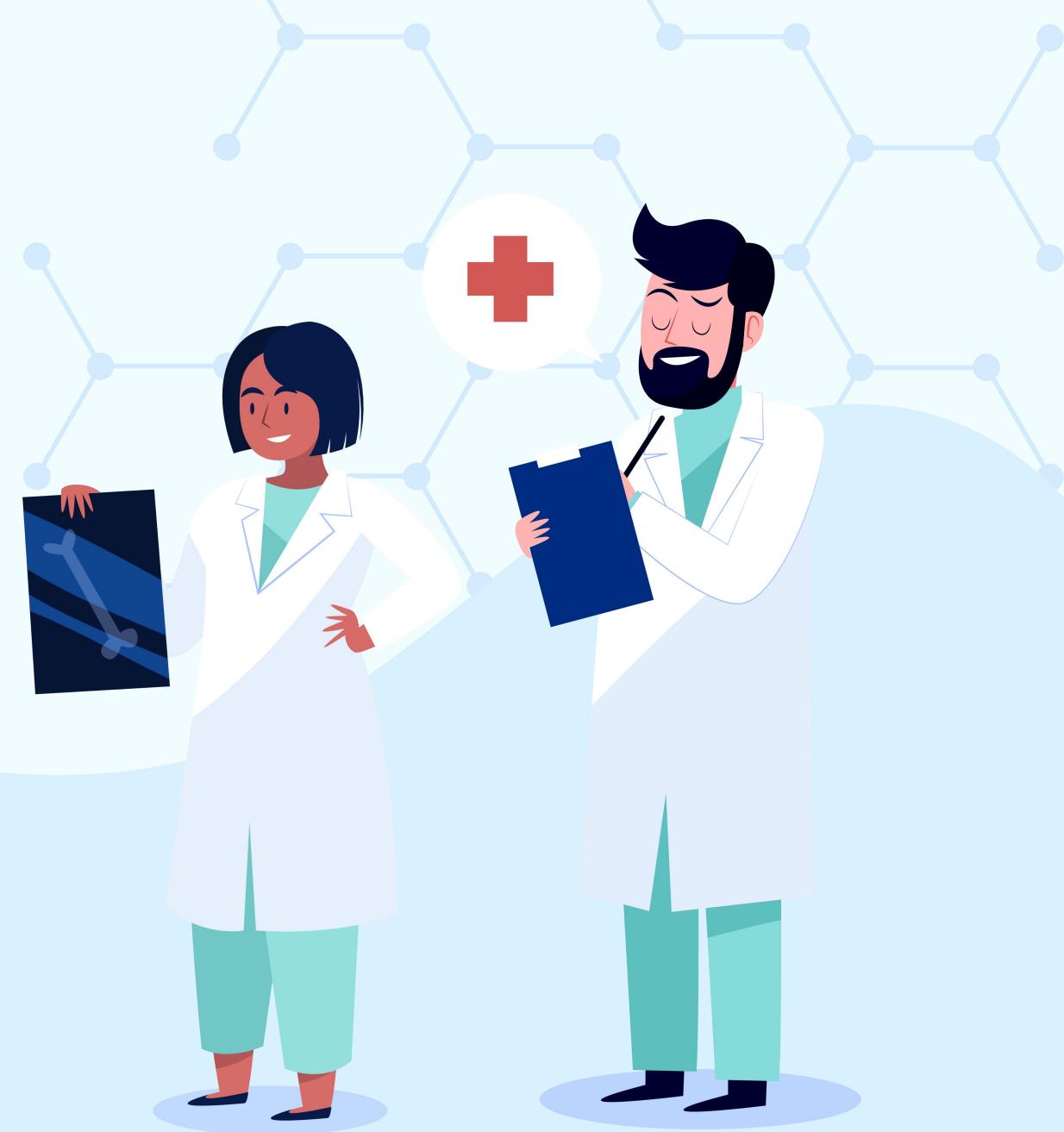
组: 过敏原检测 (9 行记录)		
<input type="checkbox"/> 总 IgE 检测	<input type="checkbox"/> 过敏原定量组合 7 项 (吸入类 , 不含总 IgE)	<input type="checkbox"/> 过敏原定量组合 8 项 (食物类 , 不含总 IgE)
<input type="checkbox"/> 过敏原定量组合 5 项 (草花粉类)	<input type="checkbox"/> 过敏原定量组合 3 项 (真菌 , 含总 IgE)	<input type="checkbox"/> 过敏原户尘螨定量检测
<input type="checkbox"/> 过敏原粉尘螨定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原猫毛定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原狗毛定量检测
<input type="checkbox"/> 过敏原德国小蠊定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原烟曲霉定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原链格孢定量检测
<input type="checkbox"/> 过敏原豚草定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原艾蒿定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原蒙草定量检测
<input type="checkbox"/> 过敏原白桦树定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原苍耳定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原蛋白定量检测
<input type="checkbox"/> 过敏原牛奶定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原小麦定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原芝麻定量检测
<input type="checkbox"/> 过敏原花生定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原大豆定量检测	<input type="checkbox"/> 过敏原蟹定量检测
<input type="checkbox"/> 过敏原虾定量检测		

变态反应病的实验诊断策略



PART 03

免疫缺陷性疾病 实验诊断



免疫缺陷病

——由于人体的免疫系统发育缺陷或免疫反应障碍致使人体抗感染能力低下，临床表现为反复 感染或严重感染。

先天遗传性免疫缺陷病

后天继发性免疫缺陷病

患者均会因免疫功能低下或缺失而容易发生**严重感染或肿瘤**。



PART 03 免疫缺陷类疾病

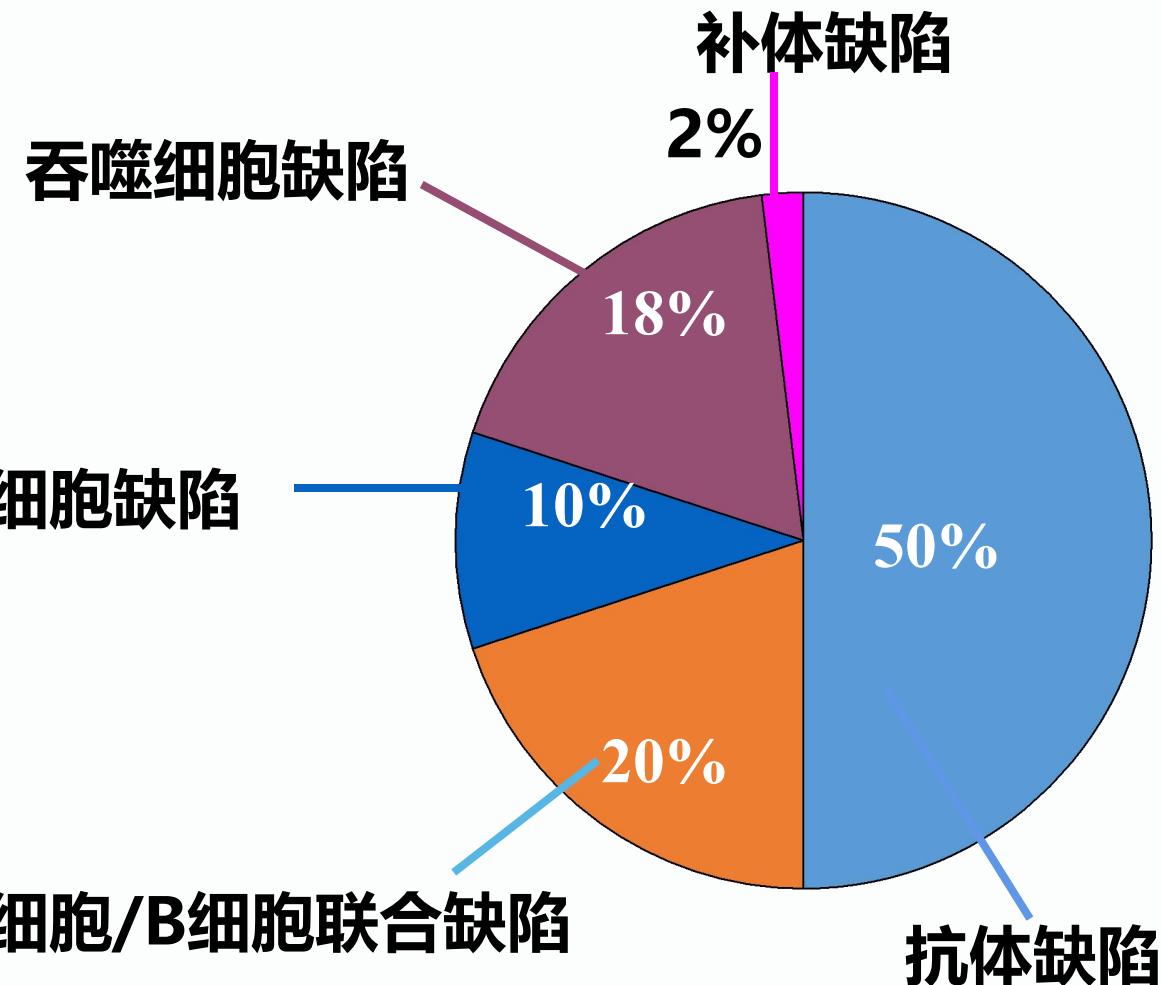
原发性免疫缺陷病

(primary immunodeficiency diseases, PID)

- 由遗传因素或先天性免疫系统发育不良导致免疫系统功能障碍的一组综合征，可累及固有免疫或适应性免疫。
- 到目前为止PID共有200余种。
- 临床表现为抗感染功能低下，反复发生严重感染；或因（同时可伴有）免疫自身稳定和免疫监视功能异常，发生自身免疫性疾病、过敏和某些恶性肿瘤。
- 平均诊断年龄：12岁**

疾病	指标
X连锁丙种球蛋白血症	B细胞缺失；单核细胞和血小板BTK表达
严重联合免疫缺陷	T细胞缺失，根据亚型不同，可同时出现不同程度的B细胞或NK细胞缺陷
X连锁淋巴组织增生综合征-XLP1	iNKT显著减少；
自身免疫性淋巴增生综合征	TCRa β +双阴性(CD4-CD8-) T细胞增多
高IgE综合征、慢性粘膜皮肤念珠菌病	Th17减少
常见的变异性免疫缺陷	B细胞CD19表达；B细胞BAFF-R表达、活化T细胞ICOS表达；转换记忆B减少。
X连锁高IgM综合征	活化T细胞CD40L表达；记忆B细胞和记忆CD4+T细胞减少；CD40L和CD40-Ig无结合
常染色体隐性遗传高IgM综合征	B细胞CD40表达
孟德尔易感性分枝杆菌病	单核细胞IFN- γ R1表达；活化T细胞IL-12R β 1表达；单核细胞针对IFN- γ 刺激后STAT1磷酸化水平
白细胞粘附缺陷	中性粒细胞CD18表达
X连锁严重联合免疫缺陷	淋巴细胞CD132表达
gp91-phox和p22-phox缺陷的慢性肉芽肿病	中性粒细胞和B细胞中细胞色素b558表达
IL-17RA缺陷	淋巴细胞和单核细胞IL-17RA表达
Wiskott-Aldrich综合征和X连锁血小板减少症	淋巴细胞和髓细胞的WASp表达
X连锁淋巴组织增生综合征-XLP1	CD8+T细胞和NK细胞的SAP表达
X连锁淋巴组织增生综合征-XLP2	淋巴细胞XIAP表达；单核细胞针对胞壁酰二肽刺激后TNF- α 表达
家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症-FHL2	CD8+T和NK的Perforin表达
家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症-FHL3	血小板Munc13-4表达
ZAP70缺陷	T细胞的ZAP70表达
p47-phox和p67-phox缺陷的慢性肉芽肿病	中性粒细胞的p47-phox和p67-phox表达
DOCK8缺陷	淋巴细胞DOCK8表达
CTLA4和LRBA缺陷	CD4+FoxP3+T细胞的CTLA4表达
IPEX(X连锁免疫失调、多内分泌病、肠病)	CD4+CD25+T细胞的FoxP3表达
Omenn综合征和hypomorphic SCID	寡克隆TCR和TCR多样性
慢性粘膜皮肤念珠菌病(STAT1获能)	单核细胞针对IFN- γ 刺激后STAT1磷酸化水平
FHL3/4/5, Chediak-Higashi综合征和Griscelli综合征	NK细胞和CTL细胞的CD107a表达
慢性肉芽肿病	中性粒细胞、单核细胞、B细胞的DHR123表达
X连锁严重联合免疫缺陷和JAK3缺陷严重联合免疫缺陷	淋巴细胞针对细胞因子刺激后STAT磷酸化水平
IRAK4和MYD88缺陷	单核细胞针对LPS刺激后TNF- α 表达
IL-10R缺陷	淋巴细胞针对IL-10刺激后STAT3磷酸化情况
婴儿期多系统自身免疫性疾病1(STAT3中的杂合GOF突变)	STAT3磷酸化增高

原发性免疫缺陷病的构成比



型别	筛查项目
B细胞免疫缺陷	免疫球蛋白定量 (IgG/A/M)
	同凝集素、嗜异凝集素
	特异性抗体反应
	B细胞亚群计数 (CD19)
	B细胞Ig亚型
T细胞免疫缺陷	淋巴细胞计数
	迟发型超敏试验
	胸部胸腺影X线片
	T细胞亚群计数 (CD4、CD8)
	细胞因子测定

PID免疫接种

· 898 ·

中华儿科杂志 2015 年 12 月第 53 卷第 12 期 Chin J Pediatr, December 2015, Vol. 53, No. 12

· 标准 · 方案 · 指南 ·

三、不同 PID 的免疫接种

1. T/B 细胞联合免疫缺陷:对于疑诊联合免疫缺陷的患儿,可接种任何灭活疫苗作为免疫球蛋白治疗前免疫功能的评价(特异性抗体或效应性 T 细胞的检测等),但不建议在免疫球蛋白治疗期间常规进行灭活疫苗的接种 [Ⅲ 级, A]。对于部分 DiGeorge 综合征的患儿,应当进行淋巴细胞亚群和丝裂原应答反应的测定评价其免疫系统功能,以便决定是否可以接种活的病毒疫苗。活疫苗可在严重联合免疫缺陷(SCID)患儿引起慢性感染,故不建议接种,特别是 T 细胞缺陷,接种活疫苗后可发生疫苗相关性麻痹型脊髓灰质炎、播散性麻疹感染和慢性轮状病毒感染等^[4-9] [Ⅱ 级, A],对于患 SCID、CD3 (+)T 细胞 $< 500 \times 10^9/L$ 的 DiGeorge 综合征、CD3 (+)T 细胞降低的其他联合免疫缺陷、WAS 综合征以及 X 连锁的淋巴增殖性疾病或具有易患淋巴组织细胞增生性噬血综合征的患儿,均应避免接种活疫苗 [Ⅱ 级, A]。对 SCID 患儿应延迟卡介苗的接种^[10] [Ⅰ 级, A]。

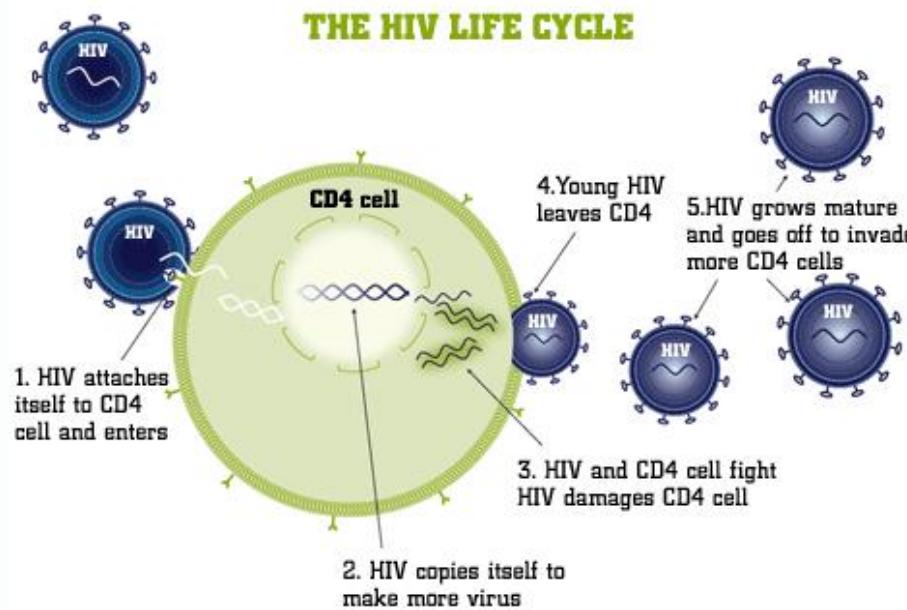
免疫功能异常患儿的预防接种专家共识(试行稿):原发性免疫缺陷病

中华医学会儿科学分会免疫学组
《中华儿科杂志》编辑委员会

接种活疫苗前需进行
淋巴细胞亚群检测排除免疫缺陷

继发性免疫缺陷病：缘于免疫系统后天受到损伤，通常由疾病、环境因素或治疗的副反应所引起，最引人注目的继发性免疫缺陷病是人类免疫缺陷病毒感染产生的艾滋病。

- CD4细胞是HIV病毒的主要攻击对象



- CD4细胞数量与病程紧密相关

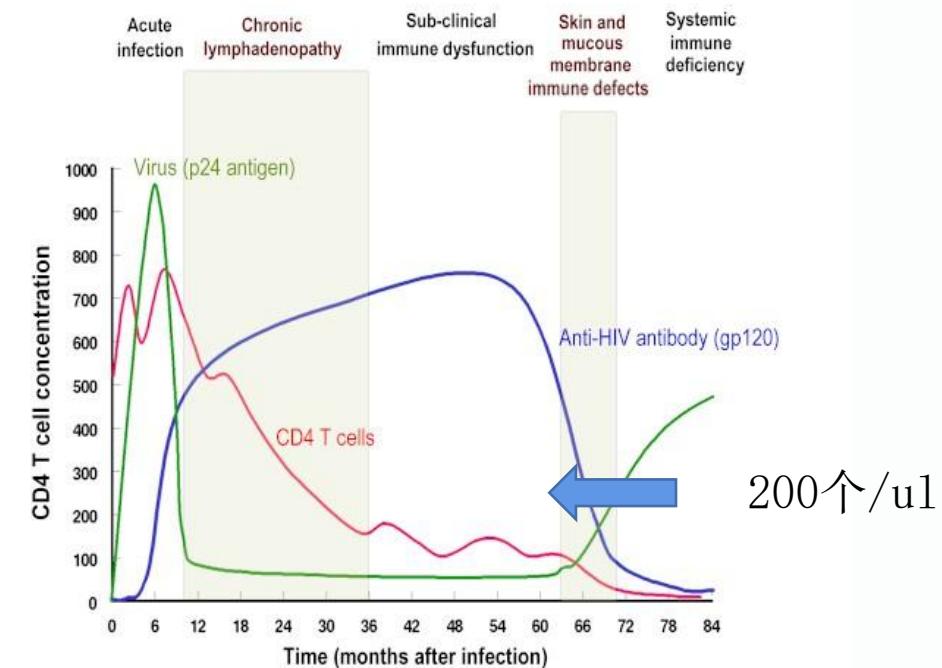
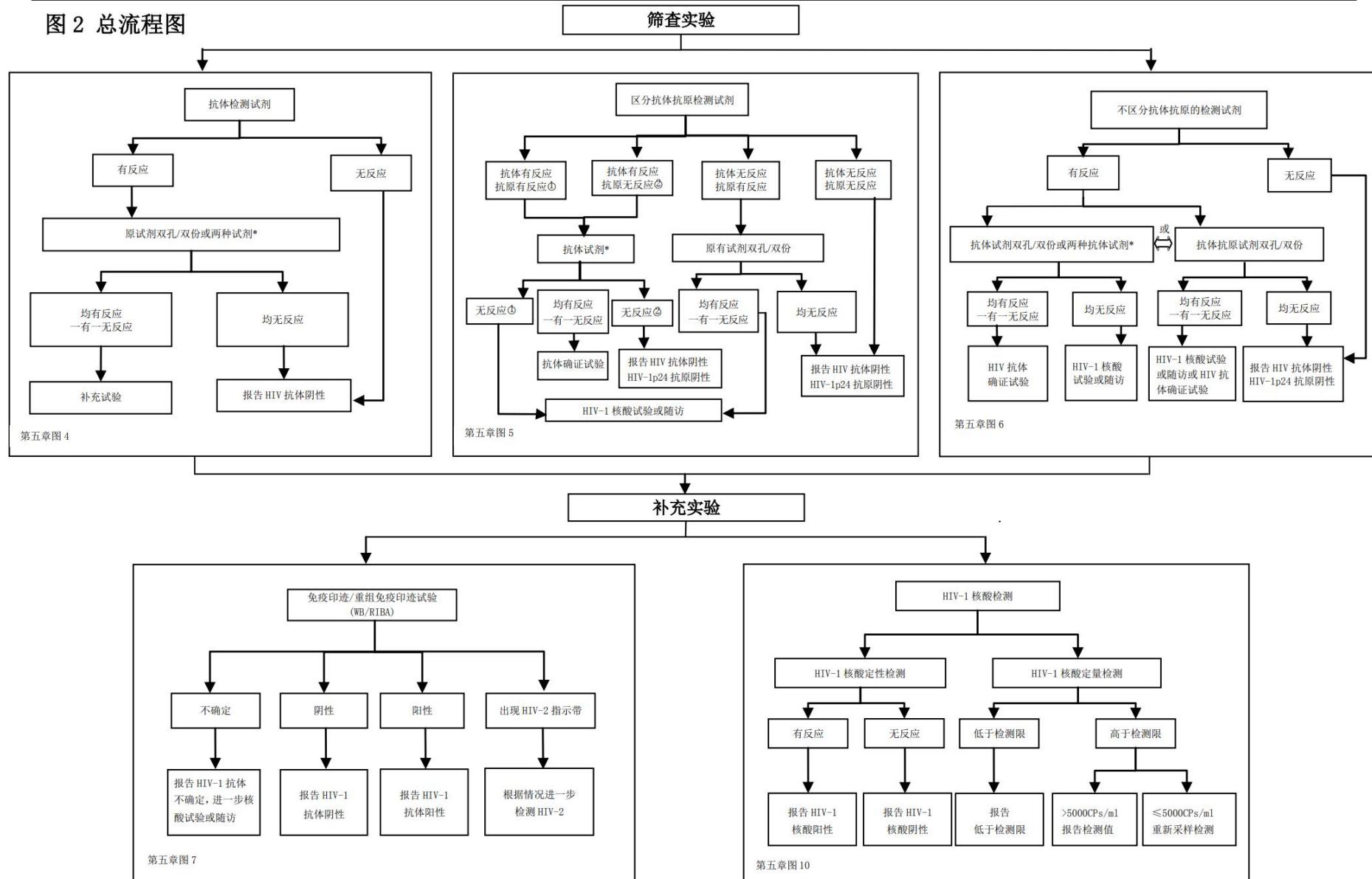


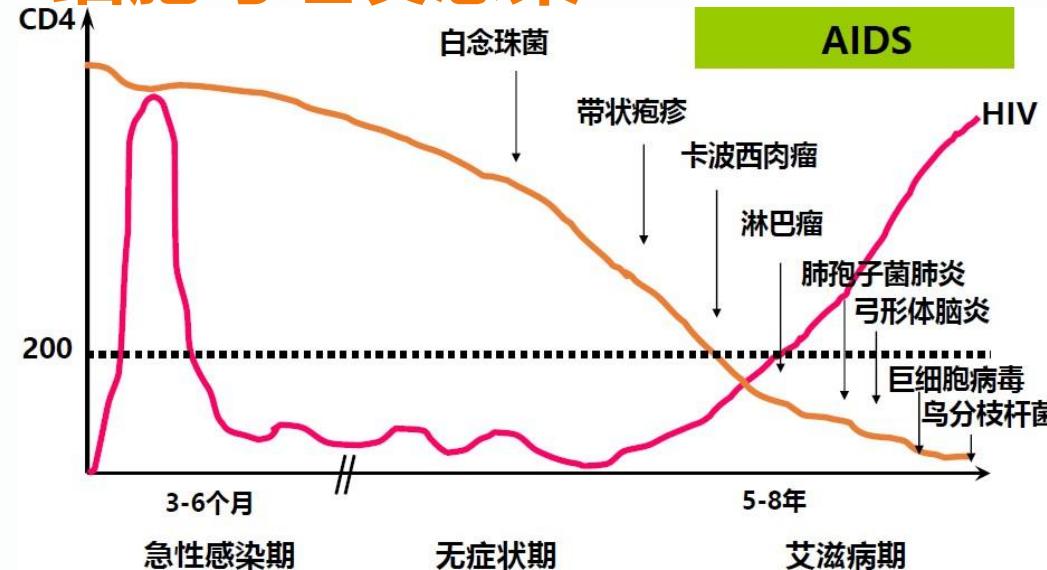
图 2 总流程图



淋巴细胞亚群异常：HIV/AIDS病人的诊断与分期依据

成人及15岁以上青少年HIV/AIDS的临床分期及其分期标准					
临床分期	CD4细胞计数 (个数/mm ³)	HIV抗体 检测	HIV核酸 检测	主要临床表现	一般持续时间
I期					6个月~12个月
IA期	>500或一过性降低	- 或±	+	急性HIV感染综合征或无症状	1周~3周
IB期	≥500	血清阳转或+	+	无症状或PGL	6个月~12个月
II期					6年~7.5年
IIA期	≥350	+	+	无症状或A组临床表现	
IIB期	200~349	+	+	B组临床表现	
III期	<200	+	+	C组临床表现	≤3年

已确诊HIV感染：T4细胞与继发感染



CD4<200/ μL

- 肺孢子虫肺炎
- 念珠菌病
- 肠道细菌感染
- 隐孢子虫病

CD4<100/ μL

- 隐球菌病
- 弓形虫脑病
- 巨细胞病毒视网膜炎

CD4<50/ μL

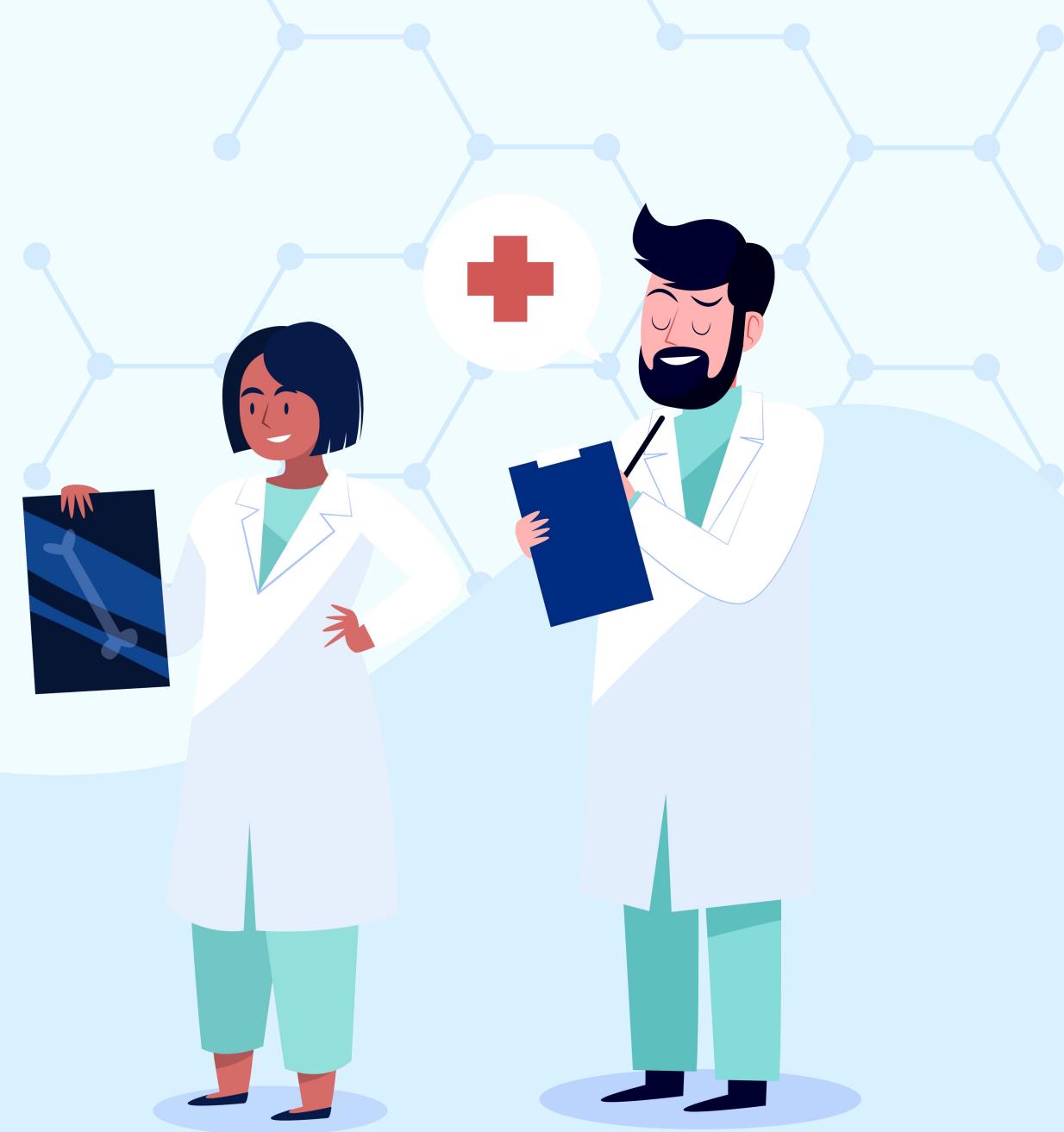
- 播散性鸟分枝杆菌感染

任意CD4水平

- 结核
- 细菌性肺炎

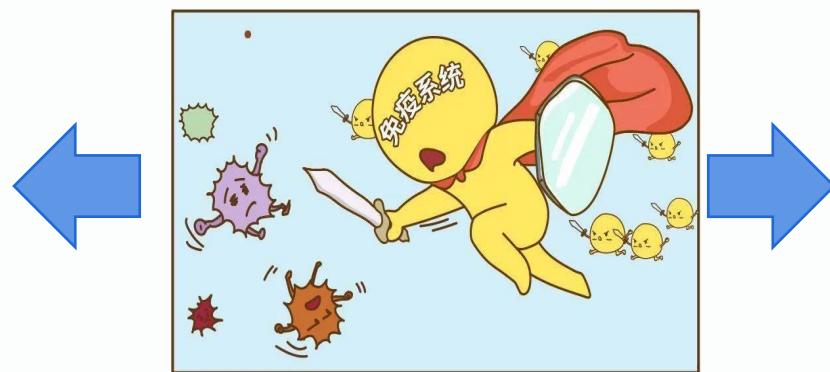
PART 04

小结



不足：

免疫缺陷类疾病：
先天性与继发性



过强：

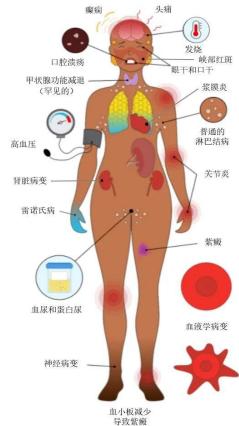
- 1) 自身免疫性疾病
- 2) 变态性反应（过敏性疾病）



免疫性疾病实验室检查思路小结

筛查

体液免疫、细胞免疫，
筛查类自身抗体检测等



病情评估

基于临床表现及疾病本身特点选择相关炎症指标及器官功能、免疫功能状态等相关指标



诊断与鉴别诊断

特异性或标志性自身抗体、特异性过敏原检测，遗传类分子检测，病原核酸/抗原等结合临床其它信息



疗效监测与预后判断

病情活动相关、指导用药等相关实验室检查指标

THANK YOU !

