

• 临床检验研究论著 •

血清 3 项指标联合检测在类风湿关节炎诊疗中的临床价值

杨 晏¹, 吴军伟^{2△}

(重庆市急救医疗中心:1. 检验科;2. 综合科 400014)

摘要:目的 探讨抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP)、类风湿因子(RF)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)联合检测在类风湿关节炎(RA)诊疗中的临床价值。方法 以 53 例 RA 患者、30 例非 RA 患者和 25 例健康者为研究对象,检测并比较血清抗 CCP、RF 和 hs-CRP 水平和阳性率;采用四格表计算抗 CCP、RF 和 hs-CRP 不同组合结果的诊断效率。结果 RA 患者血清 3 项指标检测水平和阳性率均显著高于非 RA 患者和健康者($P < 0.01$)。RA 患者血清抗 CCP、RF 和 hs-CRP 阳性率分别为 84.9%、86.8%和 81.1%,非 RA 患者血清 RF 和 hs-CRP 阳性率分别为 23.3%和 36.7%。3 项指标单独检测对 RA 的诊断性能的优势依次为抗 CCP、RF、hs-CRP;抗 CCP 和 RF 联合检测的敏感性、特异性和诊断符合率分别为 92.5%、81.1%和 87.0%;三者联合检测的敏感性、阴性预测率和诊断符合率分别为 94.3%、93.3%和 85.2%。结论 检测抗 CCP 诊断 RA 具有较高的敏感性和特异性,RF 和 hs-CRP 特异性较差;抗 CCP 和 RF 联合检测可作为 RA 患者的筛查指标,有利于早期诊断,hs-CRP 对 RA 病情严重程度的判断及指导治疗具有重要临床价值。

关键词:类风湿因子; C 反应蛋白质; 关节炎,类风湿; 抗环瓜氨酸肽抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.10.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)10-1183-02

Clinical value of combined detection of three serum indicators in patients with rheumatoid arthritis

Yang Yan¹, Wu Junwei^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Clinical Synthesize, Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies(anti-CCP), rheumatoid factor(RF) and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis(RA). **Methods** Serum concentration and positive rate of anti-CCP, RF and hs-CRP were detected and compared in 53 cases of patients with RA, 30 cases of patients without RA and 25 cases of healthy controls. Diagnosis efficiency were calculated by matrix decision method. **Results** Serum level and positive rate of the three detected indicators were significantly elevated in patients with RA, compared with in patients without RA and in healthy controls($P < 0.01$). The positive rates of anti-CCP, RF and hs-CRP in patients with RA were 84.9%, 86.8% and 81.1%, respectively, while in patient without RA, the positive rates of RF and hs-CRP were 23.3% and 36.7%. The diagnosis efficiency of single detection of anti-CCP was the highest among all of the three indicators, and that of hs-CRP was the lowest. The sensitivity, specificity and accuracy of combined determination of anti-CCP and RF were 92.5%, 81.1% and 87.0%, and the sensitivity, negative prediction rate and accuracy of combined determination of anti-CCP, RF and hc-CRP were 94.3%, 93.3% and 85.2%. **Conclusion** Anti-CCP might be relatively more sensitive and specific for the diagnosis of RA, compared with RF and hs-CRP. Combined detection of anti-CCP and RF could be used for screening of patients with RA, and could be helpful for early diagnosis of RA. hs-CRP might have important significance for judgment of disease severity and treatment in patients with RA.

Key words: rheumatoid factor; C-reactive protein; arthritis, rheumatoid; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种高致残性系统性自身免疫性疾病,近年来研究表明早期诊治是防止关节畸形和致残的关键。但 RA 早期临床表现复杂,大多不典型,易造成漏、误诊,因此,应用敏感、特异的检测指标对 RA 进行早期诊断和疗效监测已成为近年来 RA 研究的热点^[1]。本研究通过对 RA 患者血清中抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP)、类风湿因子(RF)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等 3 项指标联合检测,分析比较不同组合检测结果的诊断效率,探讨其在 RA 诊疗中的临床价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 所有研究对象均为 2009 年 12 月至 2011 年 5 月到本院就诊的门诊及住院患者,其中 RA 患者(A 组) 53 例,男 9 例,女 44 例;年龄 23~76 岁,平均 58 岁,均符合 1987 年美国风湿病协会(ARA)修订的 RA 分类标准^[2]。非 RA 患者

(B 组) 30 例,男 6 例,女 24 例;年龄 31~73 岁,平均 53 岁,包括系统性红斑狼疮 16 例,干燥综合征 4 例,硬皮病 4 例,皮肤病 6 例,均符合相应的诊断标准。健康者(C 组) 25 例,男 3 例,女 22 例;均为来本院健康体检者。

1.2 方法

1.2.1 抗 CCP 检测 血清抗 CCP 检测试剂盒购自上海富莼生物技术有限公司,采用 ELISA 法,严格按试剂盒说明书操作, >25 RU/mL 为阳性。

1.2.2 RF 检测 血清 RF 检测试剂盒购自四川新成生物科技有限公司,采用颗粒增强散射比浊法,使用 HITACHI7180 全自动生化分析仪定标后检测, >20 IU/mL 为阳性。

1.2.3 hs-CRP 检测 血清 hs-CRP 检测试剂盒购自四川新成生物科技有限公司,采用颗粒增强散射比浊法,使用 HITA-CHI7180 全自动生化分析仪定标后检测, >3 mg/L 为阳性。

△ 通讯作者, E-mail: chenli72062@163.com。

1.3 统计学处理 采用 SAS8.2 统计软件处理数据。检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较用 t 检验,阳性率比较用 χ^2 检验。采用四格表计算 3 项指标不同组合结果的诊断效率。

2 结 果

2.1 各组血清抗 CCP、RF 和 hs-CRP 水平比较 见表 1。

表 1 各组血清抗 CCP、RF 和 hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	抗 CCP(RU/mL)	RF(IU/mL)	hs-CRP(mg/L)
A 组	53	167.1±198.8*	103.7±122.7*	21.2±26.0*
B 组	30	18.9±4.7	37.2±70.3	4.2±5.2
C 组	25	19.3±3.9	10.7±6.3	1.5±1.0

*: $P<0.01$,与 B、C 组比较。

2.2 各组血清抗 CCP、RF 和 hs-CRP 阳性率比较 见表 2。

表 2 各组血清抗 CCP、RF 和 hs-CRP 阳性率比较[n(%)]				
组别	<i>n</i>	抗 CCP	RF	hs-CRP
A 组	53	45(84.9)*	46(86.8)*	43(81.1)*
B 组	30	2(6.7)	7(23.3)	11(36.7)
C 组	25	0(0)	1(4.0)	2(8.0)

*: $P<0.01$,与 B、C 组比较。

2.3 诊断效率 将血清抗 CCP、RF 和 hs-CRP 测定进行不同组合,其中单项 3 种,双项 3 种,3 项 1 种,各组中有 1 项阳性者即判定为阳性。经矩阵决策法分析,三者单独检测对 RA 诊断性能的优势依次为抗 CCP、RF、hs-CRP,见表 3。

表 3 血清抗 CCP、RF 和 hs-CRP 检测对 RA 的诊断效率比较(%)						
组合方式	阳性 (<i>n</i>)	敏感 性	特异 性	阳性 预报率	阴性 预报率	诊断 符合率
抗 CCP	47	84.9	96.4	95.7	86.9	90.7
RF	54	86.8	85.5	85.2	87.0	86.1
hs-CRP	56	81.1	76.4	76.8	80.8	78.7
抗 CCP/RF	59	92.5	81.1	83.1	91.8	87.0
抗 CCP/hs-CRP	63	94.3	76.4	79.4	93.3	85.2
RF/hs-CRP	60	88.7	76.4	78.3	87.5	82.4
抗 CCP/RF/hs-CRP	63	94.3	76.4	79.4	93.3	85.2

3 讨 论

RA 是一种致畸性的自身免疫性疾病,其早期可出现不可逆的骨关节破坏,并与其他风湿病如骨关节炎、强直性脊柱炎等症相似,因此,尽早诊断该病对患者的预后具有重要意义,而确诊 RA 需检测相关自身抗体,为此本研究对 53 例 RA 患者、30 例非 RA 患者和 25 例健康者血清抗 CCP、RF 及 hs-CRP 进行检测,探讨 3 项指标在 RA 诊疗中的临床价值。结果显示 RA 患者血清 3 项指标的检测水平和阳性率均显著高于非 RA 患者和健康者($P<0.01$)。其中 RA 患者血清抗 CCP、RF 和 hs-CRP 的阳性率相近,分别为 84.9%、86.8% 和 81.1%,说明各指标在 RA 的诊疗中都具有一定的临床意义;但非 RA 患者血清 RF 和 hs-CRP 的阳性率分别高达 23.3% 和 36.7%,表明各指标的诊断效能仍然存在一定差异。

抗 CCP 是环状聚丝蛋白的多肽片段,以 IgG 为主。其靶抗原为上皮细胞分化终末阶段的细胞骨架成分中间丝相关蛋白,而瓜氨酸是该蛋白的组成成分之一。虽然抗 CCP 与 RA 发病机制的关系仍未明确,但越来越多研究表明,在 RA 发病早期甚至在临床症状出现前血清抗 CCP 即可检出,可作为 RA 的早期诊断;抗 CCP 阳性的 RA 患者较阴性者更有可能发展为侵袭性疾病,在判断关节破坏方面有一定临床意义,可用于

RA 的预后判断。因此,已有学者提出将抗 CCP 列入 RA 分类诊断标准中^[3]。本研究结果显示,抗 CCP 诊断 RA 具有较高的敏感性(84.9%)和很强的特异性(96.4%),在非 RA 组的阳性检出率只有 6.7%,健康者中未检出,表明抗 CCP 可作为鉴别 RA 与其他自身免疫性疾病的理想指标。

RF 是一种针对变性 IgG Fc 段的抗体,是最早用于诊断 RA 的血清学指标,其检测简便、快速。近年来研究表明,RF 与患者临床表现和关节损害程度密切相关,常作为强有力的预后因子,其他自身抗体不能取代 RF 在 RA 诊疗中的地位^[4]。本研究结果显示,RF 诊断 RA 的敏感性(86.8%)和特异性(85.5%)相近,但在非 RA 组的阳性率达 23.3%,表明除 RA 外,RF 在其他自身免疫性疾病患者中也有较高的阳性率。因此,RF 阳性不能作为 RA 早期诊断的唯一标准或独立指标。

hs-CRP 是与急性感染和组织损伤有密切关系的主要急性时相反应蛋白,其血清水平与骨质破坏的发生、发展呈正相关^[5]。本实验结果显示,hs-CRP 诊断 RA 的敏感性为 81.1%、特异性为 76.4%,在非 RA 组的阳性检出率达 36.7%,表明 hs-CRP 对 RA 的诊断特异性欠佳。进一步研究发现,血清 hs-CRP 在 RA 疾病活动期明显增高,经治疗缓解后迅速降至正常水平,若治疗后 hs-CRP 水平未下降或持续升高说明疗效不佳,应及时调整治疗方案,表明 hs-CRP 虽然特异性较差但能很好地反映病情的发展。因此,作者认为可将 hs-CRP 作为已确诊为 RA 患者判断疾病进展及预后的指标之一。

利用受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic curve,ROC),使健康者、非 RA 患者和 RA 患者假阳性率和假阴性率之和为最小,选择合适的浓度为最佳临界(Cut-off)值^[6]。此时,抗 CCP、RF 和 hs-CRP 的 Cut-off 值分别为 25 RU/mL、20 IU/mL 和 3 mg/L。经矩阵决策法分析,三者单独检测对 RA 的诊断性能的优势依次为抗 CCP、RF、hs-CRP;抗 CCP 和 RF 联合检测的敏感性、特异性和诊断符合率可达 92.5%、81.1% 和 87.0%;三者联合检测的敏感性、阴性预报率和诊断符合率可达 94.3%、93.3% 和 85.2%。因此,作者认为血清抗 CCP 和 RF 联合检测可作为 RA 患者的筛查指标,有利于早期诊断,同时 hs-CRP 对于 RA 病情严重程度判断及指导治疗具有重要的临床价值。

参考文献:

[1] 高丽霞. 几种自身抗体检测对类风湿关节炎的意义[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2002, 23(2): 79-80.

[2] Arnett FC, Eolworthy SM, Bloch DA, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.

[3] Silveira IG, Burlingame RW, von Muhlen CA, et al. Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor(RF) in a population tested for RF[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(11): 1883-1889.

[4] Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis[J]. QJM, 2007, 100(4): 193-201.

[5] 安有芬, 唐仁满, 程安珍. 定量 CRP 检测的临床价值[J]. 西藏医药杂志, 2002, 23(3): 48-49.

[6] 潘秋荣, 孙肖依. 多指标联合检测对类风湿关节炎的临床诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(13): 1436-1440.