

• 临床检验研究论著 •

联合检测抗 CCP 抗体和 RF 在类风湿关节炎中的诊断价值

刘其爱[△], 马小燕, 张 弘

(广西壮族自治区南溪山医院检验科, 广西桂林 541002)

摘要:目的 评价抗环瓜氨酸(CCP)抗体在类风湿关节炎(RA)诊断中的价值。方法 用 ELISA 法检测 87 例 RA 患者及 69 例其他自身免疫性疾病患者(对照组)血清中的抗 CCP 抗体浓度,用免疫透射比浊法检测类风湿因子(RF)浓度。以 36 例同期健康体检者作为健康对照组。比较抗 CCP 抗体和 RF 对 RA 诊断的敏感度及特异度。结果 抗 CCP 抗体的敏感度为 60.9%, RF 为 67.2%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。抗 CCP 抗体的特异度为 94.2%, RF 为 72.5%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两者联合检测特异性为 97.1%。结论 抗 CCP 抗体在 RA 诊断中具有较高的特异性,可作为诊断 RA 的理想血清学指标。两者联合检测可提高检测的特异度。

关键词:抗环瓜氨酸抗体; 关节炎,类风湿; 类风湿因子; 自身免疫疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.04.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)04-0421-02

Clinical value of combined detection of RF and anti-CCP antibody in diagnosis of rheumatoid arthritis

Liu Qiai[△], Ma Xiaoyan, Zhang Hong

(Department of Clinical Laboratory, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin, Guangxi 541002, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide(CCP) antibody in the diagnosis of rheumatoid arthritis(RA). **Methods** 87 cases of patients with RA and 69 cases of patients with other autoimmune diseases(control group) were detected for serum anti-CCP antibody by ELISA and for RF by turbidimetry method. 36 healthy subjects were enrolled as healthy control group. Diagnostic sensitivity and specificity of anti-CCP antibodies and RF in RA were compared. **Results**

The sensitivity of anti-CCP antibody was 60.9%, of RF was 67.2% and there was no significant difference between them($P>0.05$). The specificity of anti-CCP antibody was 94.2%, of RF was 72.5%, and the difference was significant($P<0.05$). The specificity of combined detection of anti-CCP antibody and RF was 97.1%. **Conclusion** Anti-CCP antibody might be with high specificity for the diagnosis of RA, and could be an ideal serological index for the diagnosis of RA. Combined detection of anti-CCP antibody and RF could increase the diagnostic specificity.

Key words: anti-cyclic citrullinated peptide antibody; arthritis, rheumatoid; rheumatoid factor; autoimmune diseases

类风湿关节炎(RA)是一种常见的以关节组织慢性炎症性表现为主的自身免疫性疾病。到目前为止类风湿因子(RF)仍是 RA 分类标准中惟一的血清学指标。近年发现在 RA 诊断中有更为特异的抗体,如抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗角蛋白抗体(AKA)、抗核周因子(APF)等具有较高的特异性^[1]。上述抗体在化学结构上具有相关性,它们的表位都具有瓜氨酸肽,称之为瓜氨酸肽相关自身免疫系统^[2]。2000 年 Schellekens 首次合成出它们的共同抗原决定簇环瓜氨酸肽(CCP),用 ELISA 法检测 RA 患者的 CCP 抗体,发现该抗体对 RA 诊断有较高的特异度和敏感度^[3]。本研究联合检测 RA 及其他自身免疫性疾病患者血清抗 CCP 抗体和 RF,旨在进一步评价联合检测抗 CCP 抗体和 RF 在 RA 诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)RA 组:患者来自 2008 年 5 月至 2012 年 2 月在本院就诊的门诊和住院患者共 87 例,其中男 28 例,女 59 例,年龄 26~75 岁,平均(46.8±13.7)岁。诊断均符合 1987 年美国风湿病协会修订的 RA 分类诊断标准。(2)非 RA 组:患者来自同期住院的其他自身免疫性疾病 69 例,其中男 22 例,女 47 例,年龄 24~78 岁,平均(49.5±14.5)岁。其中系统性红斑狼疮 26 例,混合型结缔组织病 13 例,硬皮病 15 例,强直性脊柱炎 11 例,银屑病 4 例。以上确诊的病例均符合国内或国际诊断标准^[4]。(3)健康对照组:为同期的健康体检

者 36 例,其中男 13 例,女 23 例,年龄 22~80 岁,平均(50.2±15.0)岁。3 组间性别、年龄、组成比差异无统计学意义。

1.2 仪器与试剂 (1)仪器:日立 7180 全自动生化分析仪(日本),MK3 酶标仪(中国上海)。(2)试剂:透射比浊法定量测定 RF,试剂盒和质控品是北京利德曼公司产品,大于 20 U/mL 为阳性结果;抗 CCP 抗体的检测采用 ELISA 法测定抗 CCP-IgG 型抗体,试剂盒由德国 EUROIMEN 公司提供。

1.3 方法 所有受试对象空腹静脉采血 3 mL,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清-20℃保存待检。抗 CCP 抗体采用 ELISA 法测定,操作严格按照说明书进行,用酶标仪检测吸光度。设定波长为 405 nm,以 5 RU/L 作为正常值上限,每板测定设立空白对照、阴性对照和正常对照。在相同的反应条件下同一阳性标准血清双孔吸光度值相对偏差波动小于 5%。RF 的检测采用透射比浊法,使用日立 7180 全自动生化分析仪检测 RF 值,同时测定两个浓度水平的质控品,结果在控。高浓度样本用生理盐水稀释检测,大于 20 U/mL 为阳性结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析,定性资料差异比较及组间比较均采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 组中抗 CCP 抗体和 RF 两者均阳性的有 38 例,两者均阴性的有 13 例,符合率为 58.6%。该组中抗 CCP 抗体和

RF 平行检测结果见表 1。

表 1 抗 CCP 抗体和 RF 平行检测结果(n)				
项目		RF		合计
		+	—	
抗 CCP 抗体	+	38	15	53
	—	21	13	34
合计		59	28	87

2.2 抗 CCP 抗体和 RF 在各组中的阳性率比较 见表 2。

表 2 抗 CCP 抗体和 RF 在各组中的阳性率比较[% (n/n)]			
检测指标	健康对照组	非 RA 组	RA 组
抗 CCP	0.00(0/36)	5.79(4/69) [△]	60.90(53/87) [★]
RF	5.56(2/36)	27.50(19/69) [△]	67.80(59/87) [★]

★: $P < 0.05$, 与健康对照组比较; [△]: $P < 0.05$, 与非 RA 组比较; [#]: $P > 0.05$, 与健康对照组比较。

2.3 抗 CCP 抗体和 RF 单独及联合检测的效果 见表 3。

表 3 抗 CCP 抗体和 RF 单独及联合检测的效果				
组别	敏感性 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
CCP 抗体	60.9	94.2	92.9	65.7
RF	67.8 [△]	72.5 [★]	75.6	64.1
抗 CCP 抗体或 RF	85.1 [#]	69.6	83.0	65.0
抗 CCP 抗体和 RF	43.7	97.1	95.0	49.5

[△]: $P > 0.05$, RF 与抗 CCP 敏感性比较。★: $P < 0.05$, RF 与抗 CCP 特异性比较。[#]: $P < 0.05$, 联合检测与单项检测敏感性比较。

3 讨 论

RA 是一种最常见的自身免疫性疾病,在全世界的患病率约为 1%,其表现为对称性的大小关节滑膜炎。目前对于 RA 的诊断仍沿用美国风湿病协会(ACR)1987 年修订的 RA 分类标准,该标准要求病程长,关节损害明显,对于 X 线关节损害不典型及 RF 阴性的 RA 患者早期诊断困难,失去最佳诊治时机。标准中对可疑类风湿关节炎患者的诊断唯一的血清学试验是检测 RF。由于 RF 的敏感性不高,国内曾小锋等^[5]报道为 46.6%,容易漏诊部分病例。

RF 是 γ 球蛋白抗体,主要为 IgM 抗体。常用于临床检测的 IgM2RF 是最早用于诊断 RA 的自身抗体,在 RA 中阳性率较高,因其检测方法简便、快速,在临床上应用较广。但其诊断的敏感性 & 特异性较低,本研究分别为 67.8% 和 72.5%。除 RA 外,在 SLE 等其他自身免疫性疾病中也同样可以检测出,且有较高的阳性率(27.5%),甚至部分老年人中也能检测出阳性(5.56%)。特异性较低,这与其他相关研究一致^[6-7],故不能作为 RA 独立的血清学指标。

近年来研究发现,瓜氨酸是 RA 血清抗聚丝蛋白(fillagrin)的主要抗原决定簇,并建立了以人工合成 CCP 为抗原的 ELISA 检测法,也证明抗 CCP 抗体在诊断 RA 中有着较高的特异度^[8]。近年国内也相继报道抗 CCP 抗体诊断 RA 有较高的敏感度和特异度^[6-7]。在临床症状出现之前,抗 CCP 即可出现阳性。对早期 RA 的诊断有着重要意义。有研究表明,抗 CCP 抗体的出现先于 RF,可用于对极早期滑膜炎的诊断研究^[9]。进一步的研究表明:在 RA 患者中,抗 CCP 抗体阳性组

和阴性组在晨僵时间、受累关节夜间痛发生率、关节肿胀指数、X 线病情分期、医师和患者对病情活动性的评分、IgG、ESR 和 CRP 水平差异均有显著性^[10]。Kroot 等^[11]对数百例 RA 患者的影像学评分进行连续观察,发现抗 CCP 抗体阳性者的骨破坏较抗体阴性者严重,提示抗 CCP 与 RA 病情严重程度及其发展有关。抗 CCP 阳性的 RA 患者更有可能发展为侵袭性疾病,在诊断关节破坏等方面也具有一定的临床意义。已被视为诊断 RA 的新型血清学指标,并建立了可行的检测方法。

本研究联合检测了 RA 组、其他自身免疫性疾病组及健康对照组血清的抗 CCP 抗体和 RF,发现抗 CCP 抗体的阳性率在 RA 者中为 60.90%,明显高于非 RA 组(5.79%)以及健康对照组(0.00%, $P < 0.05$);RF 的阳性率在 RA 患者中为 67.80%,在非 RA 组中为 27.50%,在健康对照组中是 5.56%,在非 RA 组中,RF 的阳性率(27.50%)明显高于抗 CCP 的阳性率(5.79%),差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 RF 有较高的假阳性率,不宜作为诊断 RF 唯一的血清学指标。抗 CCP 抗体较 RF 有着更高的特异性(94.2%),可作为诊断 RA 一个较为理想的新的血清学指标,但单独检测抗 CCP 的敏感性也只有 60.9%。本研究联合检测了抗 CCP 和 RF,分别将检测的敏感性和特异性提高到 85.1% 和 97.1%,与国内系列报道一致^[6-7]。能更大程度地防止漏诊和误诊,缩短诊断时间,减轻患者负担。

参考文献

[1] Saraux A, Berthelot JM, Chaies G, et al. Value of laboratory test in early prediction of rheumatoid arthritis [J]. arthritis Rheum, 2002, 47(1): 155-165.

[2] Menard HA, Lapointe E, Rochdi MA, et al. Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system [J]. Arthritis Res, 2000, 2(3): 429-432.

[3] Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(1): 155-163.

[4] 陈灏珠, 丁训杰, 翁新华, 等. 实用内科学 [M]. 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2318-2327.

[5] 曾小锋, 艾脉兴, 甘小丹, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风湿关节炎的意义 [J]. 中华风湿学杂志, 2001, 5(2): 281-284.

[6] 何应中, 王丽, 郑国波, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子和抗核抗体检测对类风湿关节炎诊断的应用评价 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(12): 1392-1394.

[7] 潘秋荣, 孙肖依. 多指标联合检测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.

[8] 韩玉祥, 邵福灵. 抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿关节炎 [J]. 国外医学临床生物化学与检验分册, 2003, 2(1): 78.

[9] 刘进, 盛丹. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎的极早期预测 [J]. 免疫学杂志, 2007, 23(6): 700-701.

[10] 毛善奎, 程秀峰, 谭军. 抗 CCP 抗体和抗 Sa 抗体联合检测对老年人 RA 的临床意义 [J]. 山东医药, 2007, 47(1): 74-76.

[11] Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(8): 1831-1835.