

• 临床检验研究论著 •

抗核周因子、抗角蛋白抗体、抗 RA33 抗体、抗环瓜氨酸肽抗体 在类风湿关节炎诊断中的意义

陈超¹, 何丽玮², 曹全¹, 赵岚¹

(武汉市第一医院: 1. 检验科; 2. 输血科, 湖北武汉 430022)

摘要:目的 检测抗核周因子(APF)在类风湿关节炎(RA)诊断中的意义,并比较 APF、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗角蛋白抗体(AKA)、抗 RA33 抗体、类风湿因子(RF)及 5 项联合检测在 RA 诊断中的意义。方法 采用间接免疫荧光法检测 APF、AKA,用 ELISA 法检测抗 CCP 抗体,抗 RA33 抗体及使用速率散射比浊定量法检测 RF。共检测 80 例确诊 RA 患者和 50 例非 RA 其他自身免疫病患者及 80 例对照组,并结合临床资料进行分析。结果 APF、AKA、抗 RA33 抗体、抗 CCP 抗体和 RF 的灵敏度分别为 61.3%、31.3%、28.8%、80.0%和 77.5%,特异度分别为 93.8%、93.8%、93.0%、97.7%和 79.2%。RA 患者 5 项阳性率均明显高于非 RA 患者($P < 0.05$)。联合检查中,RA 阳性组 APF+RF+CCP 联合筛查阳性率已经达到 95.0%。结论 4 项指标在检测 RA 中同 RF 具有较高的敏感度和特异度,APF、抗 CCP 及 RF 联合筛查即可获得较高阳性率,选择自身抗体联用更有助于早期发现潜在 RA 患者。

关键词:关节炎,类风湿; 抗体; 类风湿因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.07.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)07-0769-02

Clinical significance on antiperinuclear factor, anti-keratin antibody, anti-RA33 and anti-cyclic citrullinated peptide antibody in the diagnosis of rheumatoid arthritis

Chen Chao¹, He Liwei², Cao Quan¹, Zhao Lan¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Blood Transfusion,

No. 1 Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of antiperinuclear factor (APF), anti-RA33, anti-keratin antibodies (AKA), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody and rheumatoid factor (RF) in patients and its joint detection with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** indirect immunofluorescent staining was used to assay APF and AKA, enzyme linked immunosorbent assays (ELISA) were used to detect anti-RA33 and anti-CCP, and RF was assayed with rate nephelometry in 80 RA, in 50 patients with autoimmune disease except RA and 80 normal controls. **Results** The sensitivity of APF, AKA, anti-RA33, anti-CCP and RF was 61.3%, 31.3%, 28.8%, 80.0% and 77.5%. while the specificity was 93.8%, 93.8%, 93.0%, 97.7% and 79.2%. The positive rate of 5 indexes of RA patients were significantly higher than non RA patients ($P < 0.05$). Conclusion The APF, AKA, anti-RA33, and anti-CCP are serologic marker for RA as RF. **Conclusion** detection of the APF, RF and anti-CCP could have great clinic value in the diagnosis of RA.

Key words: arthritis, rheumatoid; antibodies; rheumatoid factor

类风湿关节炎(RA)是最常见的全身性自身免疫性疾病^[1]。2010 年新增了抗瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)作为诊断标准^[2]。符合此标准的患者常常已出现骨关节破坏,且类风湿因子(RF)其特异性较差,不利于早期诊断及治疗,因此笔者选择了与 RA 相关检测 4 项指标和 RF 进行了对比分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 3 月至 2012 年 5 月到本院风湿免疫病房住院患者 80 例,其中男 18 例,女 62 例;年龄 36~83 岁;均符合 RA 分类诊断标准。另选取同期到本院住院或门诊非 RA 其他自身免疫病患者 50 例,其中,男 9 例,女 41 例;年龄 18~73 岁;均符合国内或国际相应的诊断标准。对照组为健康体检者 80 例,平均年龄(56.5 ± 17.3)岁。

1.2 方法 上述 3 组均取血分离血清 2 mL, -20°C 保存。抗核周因子(APF)、抗角蛋白抗体(AKA)采用间接免疫荧光法手工检测,用 ELISA 法手工检测抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗 RA33 抗体及使用西门子 BN II 应用速率散射比浊

定量法检测 RF。RF 值大于 15 U/mL 为阳性结果。对 RA 与非 RA 进行敏感性、特异性、总符合率及相关性进行评价。见图 1~2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组中 5 种自身抗体阳性检出率比较 RA 组 APF、AKA、抗 RA33、抗 CCP 和 RF 的阳性检测率分别为 61.3%、31.3%、28.8%、80.0%和 77.5%;非 RA 组为 16.0%、14.0%、18.0%、6.0%和 24.0%;对照组为 AKA 1.3%, RF 18.8%,其他均未检出。

2.2 5 种自身抗体单效能比较 见表 1。

2.3 RA 组 5 项指标相关性比较 见表 2。

2.4 5 项联合检测效能分析 APF、AKA、抗 RA33、抗 CCP 及 RF 均有较好的单项能效系数,而且之间的相关性较低。RA 组中 2 项同时检出阳性最高是 RF 与抗 CCP 为 67.5%,3 项同时检出阳性为 APF、抗 CCP 和 RF 为 46.2%。本次实验

组结果特异性均较高,联合五项检测的数据筛选可能的 RA 患者,2 项联合检出最高为 RF 与抗 CCP 可以达到 90%,3 项联

合检出最高可达 95%,五项联合检出可达 98.8%。

表 1 5 种检测方法单项效能比较

检测项目	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值	阴性预测值	总符合率(%)	Youden
APF	61.3	93.8	85.9	79.7	81.4	55.1
AKA	31.3	93.8	75.8	68.9	70.0	25.1
抗 RA33	28.8	93.0	71.8	68.0	68.5	21.8
抗 CCP	80.0	97.7	95.5	88.8	90.9	77.7
RF	77.5*	79.2*	69.7*	85.1*	78.5*	56.7

*:P<0.05,与其他 4 项比较。

表 2 5 项指标相关性比较(n)

方法	APF		AKA		抗 RA33		抗 CCP		合计
	+	-	+	-	+	-	+	-	
RF	+	40	22	19	43	17	45	54	62
	-	9	9	6	12	6	12	10	18
合计		49	31	25	18	23	57	64	80

3 讨 论

目前临床上选择的主要血清学检测指标还是 RF。其有较高的敏感度,但特异度较差^[3-5]。AKA 是一种能与 Wistar 大鼠食管中 1/3 段角化上皮表层反应的抗体;APF 靶抗原存在于人类黏膜角质透明颗粒中;抗 RA33 为 RA 患者血清中检测到一种抗相对分子质量为 33 000 核提取物的抗体;抗 CCP;有学者首次以人工合成环瓜氨酸肽作抗原,用 ELISA 检测到了该抗体,并提示其具有很高的敏感性和特异性^[6],并与本次实验结果相似。同时也有报道称 AKA 为阳性的患者较阴性患者具有更强的疾病活动过程^[7]。此次实验组中 AKA 的敏感度及特异度均低于 CCP,相较 RF,特异度较高这与李勇军的统计相似^[8]。APF,AKA,抗 CCP 及抗 RA33 有报道认为其在 RA 早期就有增高^[9-12],能用于 RA 的早期诊断。本次实验组中抗 RA33 在 SLE 患者中的阳性率也很高,达到 30%,检出率高于其在 RA 患者中的阳性检出率。其在 SLE 人群中的特点及是否会在一段时间内出现 RA 症状,有待进一步实验验证。

本研究 5 种指标敏感度:APF 61.3%,AKA 31.3%、抗 RA33 28.8%、抗 CCP 80.0%、和 RF 77.5%;5 种指标特异度:93.8%,93.8%、93.0%、97.7%及 79.2%;5 种指标 Youden 指数:55.1%,25.1%、21.8%、77.7%及 56.7%。明显抗 CCP 最优,APF 其次,RF 的特异度偏低。这与蒋红英和石青峰^[13]及黄晶等^[7]的实验结果相似。五项指标检测 RA 的相关性:APF,AKA,抗 RA33 与 RF 没有相关性,抗 CCP 与 RF 在检测 RA 上有一定的相关性。对 5 项指标联合检出 RA 分析:临床上 RA 患者早期往往症状不明显,需要实验室提供相关依据进行筛选。对联合检测的数据中是否出现一项及一项以上阳性进行统计。统计结果:为当使用 APF+抗 CCP+RF 三项进行联合筛选时,95%的 RA 患者都会出现至少一项异常的检测结果辅助诊断,同时特异度还能维持在 70.7%。虽然五项联合筛选检测时敏感度提高到 98%但特异度降至 62%,因此不应做常规考虑,并且也增加了患者的负担。

综上所述,所使用的 5 项指标均有着良好的单项效能,能用于 RA 诊断。而且 APF,抗 CCP 及 AKA 均属于抗瓜氨酸蛋白抗体^[14],这被加入到 2010 年 ACR 新的类风湿关节炎分

类的新标准里。其中 CCP 的单项效能最优秀。5 项指标相关性不高,联合筛选检测能综合各自的优点,APF+抗 CCP+RF 的联合筛选是性价比最高的组合。

参考文献

[1] Keystone EC, Smolen J. Developing an effective treatment algorithm for rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology(Oxford), 2012, 51(Suppl 5):v48-54.

[2] 吕方, 李兴福. 2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的类风湿关节炎分类标准解读[J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9(4): 307-310.

[3] 张义东, 董宇鸿. IgM、IgG、IgA 类类风湿因子及抗 CCP 抗体对 RA 的诊断意义[J]. 临床检验杂志, 2006, 24(3): 205.

[4] 缪慧茜, 蔡其浩. 抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿因子联合检测的诊断意义[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(4): 283-284.

[5] 韩玉祥, 靳洪涛, 邵福灵. 类风湿关节炎早期诊断的血清学检查[J]. 新医学, 2007, 38(2): 122-123.

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

[7] 黄晶, 林花, 王永新, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体、抗角蛋白抗体、抗核周因子抗体和类风湿因子联合检测在老年类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(10): 1362-1363.

[8] 李勇军. 血清学检测在类风湿关节炎早期诊断中的应用价值[J]. 中国医药指南, 2011, 23(9): 64-65.

[9] Van Jaarsveld CH, Ter Borg EJ, Jacobs JW, et al. The prognostic value of the anti-perinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 1999, 17(6): 689-697.

[10] Tampona M, Brescia V, Fontana A, et al. Proteomic: new advances in the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta, 2005, 357(2): 219-225.

[11] 黄毅, 伍严安, 马晓宁, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体在类风湿性关节炎的应用及临床意义[J]. 福建医科大学学报, 2004, 38(3): 337-338.

[12] 李鸿斌, 李小峰, 甘晓丹, 等. 抗核周因子等 4 种抗体联合检测在早期类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(1): 20.

[13] 蒋红英, 石青峰. 3 种血清指标检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(11): 1322-1323.

[14] Ménard HA, Lapointe E, Rochdi MD, et al. Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system[J]. Arthritis Res, 2000, 2(6): 429-432.