

• 调查报告 •

# 川东北地区健康人群血清抗环瓜氨酸肽抗体参考范围调查

余 飞<sup>1</sup>, 王 强<sup>2</sup>, 蒋文军<sup>1</sup>, 罗光成<sup>2</sup>, 凡瞿明<sup>2△</sup>, 张国元<sup>2</sup>

(1 营山县人民医院检验科, 四川营山 637700; 2 川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000)

**摘要:**目的 建立健康人群血清抗环瓜氨酸肽(CCP) 抗体的参考范围, 为临床和科研提供合适可靠的参考范围。方法 采用化学发光法检测健康人群的血清抗 CCP 抗体, 并对所得的数据进行统计学处理。结果 健康男性血清抗 CCP 抗体浓度为  $(0.50 \pm 0.10)$  U/mL, 健康女性血清抗 CCP 抗体浓度为  $(0.50 \pm 0.10)$  U/mL。血清抗 CCP 抗体浓度在男、女性别比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。男、女血清抗 CCP 抗体水平随年龄的增加差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。采用百分位数法确定其 95% 参考范围上限为 1.2 U/mL。结论 针对不同性别和年龄的体检人群可建立同一参考范围。参考范围应依据不同的人群和不同的实验目的而建立。

**关键词:** 瓜氨酸; 参考值; 化学发光测定法

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.18.026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)18-2407-02

## Establishment the reference interval of serum anti-cyclic citrullinated peptides antibodies of healthy adults

Yu Fei<sup>1</sup>, Wang Qiang<sup>2</sup>, Jiang Wenjun<sup>1</sup>, Luo Guangcheng<sup>2</sup>, Fan Quming<sup>2△</sup>, Zhang Guoyuan<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Yingshan County People's Hospital, Yingshan, Sichuan 637000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**Abstract:** Objective To investigate the serum level of anti-cyclic citrullinated peptides antibodies, and establish the reference rang of anti-cyclic citrullinated peptides antibodies. **Methods** Chemiluminescence immunoassay was adopted to measure serum level of anti-cyclic citrullinated peptides antibodies. **Results** Mean value of anti-cyclic citrullinated peptides antibodies was no statistical significance between healthy females  $(0.50 \pm 0.10)$  U/mL and healthy males  $(0.50 \pm 0.10)$  U/mL ( $P > 0.05$ ). The level of serum anti-cyclic citrullinated peptides antibodies kept no change with increase of age, There was no statistical significance between all age groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Only one reference rang is needed. Meanwhile, the reference rang should base on the special population and purpose.

**Key words:** citrulline; reference values; chemiluminescent measurements

类风湿关节炎(RA) 是一种常见的系统性自身免疫性疾病, 全球人群患病率为 0.5%~1%, 国人患病率为 0.32%~0.36%<sup>[1-3]</sup>。近年来的研究发现, 抗环瓜氨酸多肽(抗 CCP) 抗体在类风湿关节炎的诊断中具有较高的特异性, 已成为类风湿关节炎诊断和治疗中一个非常有意义的检测指标<sup>[4-5]</sup>。目前所使用抗环瓜氨酸多肽抗体的参考范围大多依据试剂说明书而设立, 但由于各实验室所处的地区、实验条件以及实验仪器和试剂的不同, 故各实验室有必要建立符合本实验室的参考范围。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本院 2010 年 1 月至 2011 年 6 月的健康体检者血清 1 199 份; 男 695 份; 年龄 23~84 岁, 平均年龄 46.4 岁; 女 504 份; 年龄 21~85 岁, 平均年龄 47.8 岁。所有入选的体检者表象正常, 且均无自身免疫性疾病的临床表现及自身抗体阳性。根据年龄分为 20~<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁、50~<60 岁、≥60 岁。

**1.2 仪器与试剂** 美国 Abbott ARCHITECT system 全自动化学发光仪, 试剂以及试剂校准品均为 Abbott ARCHITECT system 配套原装试剂。检测前按仪器操作规程做每日维护和室内质控, 质控完成并合格后再检测样本并记录检测的实验数据。

**1.3 方法及原理** 采用微粒子化学发光法半定量检测 IgG 类抗 CCP 抗体, 具体的反应步骤如下: 包被在磁微粒上的 CCP 先与稀释标本中的抗 CCP 抗体反应, 温育洗涤后加入吡啶酯标记的抗人 IgG 抗体与磁微粒上特异性结合的抗 CCP 抗体反应, 形成包被 CCP-抗 CCP 抗体-标记抗体复合物。再次温育

洗涤后加入预激发液和激发液于反应体系中, 根据化学发光反应产生的发光值和标准曲线计算出样本中抗 CCP 抗体含量。

**1.4 统计学处理** 运用 SPSS10.0 统计软件对数据进行分析, 由于血清抗 CCP 抗体浓度呈偏态分布, 故数据采用  $M \pm Q$  表示。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。不同性别之间采用的 Mann-Whitney 检验, 不同年龄段之间采用的 Kruskal-Wallis Test, 总体参考范围采用百分位数法, 并建立其 95% 健康人群的参考范围。

## 2 结 果

695 例男性的抗 CCP 抗体水平为  $(0.50 \pm 0.10)$  U/mL 与 504 例女性的抗 CCP 抗体水平为  $(0.50 \pm 0.10)$  U/mL 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。男、女血清在不同年龄段抗 CCP 抗体浓度见表 1。由于血清抗 CCP 抗体在不同性别和年龄段比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 故采用百分位数法确定其 95% 健康人群的参考范围上限为 1.2 U/mL。

表 1 不同年龄段血清抗 CCP 抗体水平

年龄	n	Anti-CCP(U/mL)
20~<30 岁	51	0.50±0.10 *
30~<40 岁	351	0.50±0.10
40~<50 岁	382	0.50±0.00
50~<60 岁	261	0.50±0.20
≥60 岁	154	0.50±0.20

\* :  $P > 0.05$ , 与其他年龄比较。

3 讨 论

类风湿因子(RF)是类风湿关节炎诊断中常用的检测指标,但特异性低,在许多其他疾病,部分健康老年人亦可检测出 RF。抗 CCP 抗体是一种对类风湿关节炎诊断具有高度特异而敏感的指标,其特异度为 93.0%~97.3%,敏感度为 56.0%~78.6%<sup>[5-11]</sup>。故抗 CCP 抗体对类风湿关节炎的诊断具有较大价值。诊断试验的灵敏度和特异性是一对相互影响的指标,灵敏度和特异度随着诊断分界点的变化而变化。因此建立可靠的参考范围,才能使临床医生对健康普查者或患者的检验结果作出合理判断,因此获得检验项目可靠的参考区间显得尤为重要。参考范围应根据不同的人群、不同的目的而建立,试验目的是筛查则追求高灵敏度,试验目的是诊断则要求高特异性。故本研究针对健康体检人群建立具有高灵敏度的参考范围,以达到筛查早期 RA 的目的。

血清抗 CCP 抗体在不同性别比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),这与 Li 等<sup>[12]</sup>的研究结果一致。在不同年龄段比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );故可针对不同性别和年龄的体检人群建立同一参考范围。由于大多数健康体检者的抗 CCP 抗体水平较低,呈偏态分布,故本研究采用百分位数法确定其 95%健康人群的参考范围 0.0~1.2 U/mL。此范围的上限低于 Abbott 公司提供的 Cut-off 值(5.0 U/mL),其原因是因为 Abbott 公司提供的 Cut-off 值是作为疾病的诊断临界值而用于类风湿关节炎的辅助诊断。

Li 等<sup>[12]</sup>的研究表明自身抗体阳性的健康个体有发展为自身免疫性疾病的危险,自身抗体的升高可能是自身耐受被打破的早期事件。故抗 CCP 抗体水平在 1.2~5.0 U/mL 的健康体检者也可能存在发展成为类风湿关节炎的风险。因此,此类人群应长期反复监测抗 CCP 抗体水平,以利于疾病的早期诊断和早期干预治疗。

通过本研究表明:针对不同的人群和不同的实验目的,应建立相对应的健康人群参考范围。本研究所建立的健康人群参考范围大大提高抗 CCP 抗体的疾病筛查敏感性。用上限 1.2 U/mL 作为 RA 可疑人群的筛查,上限 5.0 U/mL 作为 RA 患者的诊断,如此可更大限度的发挥抗 CCP 抗体的作用。

参考文献

[1] 桑道乾,李志军.人类白细胞抗原基因与类风湿关节炎相关性研

(上接第 2406 页)

过文献[4]报道的42%~52%水平,生长发育迅速,对各种营养素各种能量需要较大,单位体积摄入的食物较多,摄入的铅的比例较多<sup>[5]</sup>,6~<12 岁儿童可能与咬铅笔,进食前不洗手,直接把铅摄入消化道有关<sup>[6]</sup>。

对本次本院 2009~2012 年江油市儿童血铅水平进行分析,反应出江油市环境污染水平在降低,这可能与近年来城乡环境治理有明显有关系,因为人体内的铅 100%来源于外环境<sup>[7-12]</sup>。

参考文献

[1] Centers for Disease control. Preventing Lead poisoning in young children[M]. Atlanta:Centers for Disezse control,1991:1-20.  
[2] 秦根林.我国儿童铅中毒现状及原因分析[J].中国学校卫生,2000,21(3):214-215.  
[3] 颜崇淮,沈晓明,章依文,等.上海市儿童铅水平及相关因素的行为病学研究[J].中华儿科杂志,1998,36(3):142-144.  
[4] 傅松涛.儿童铅中毒防治[M].太原:山西科学技术出版社,2003:

究进展[J].中华风湿病学杂志,2006,10(4):247-250.  
[2] 刘学政,张家均,雷选斌.CCP 与 AKA 联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J].国际检验医学杂志,2012,33(8):987-988.  
[3] 邢艳,祝婉,蒋兴亮,等.类风湿关节炎患者血脂水平分析[J].国际检验医学杂志,2007,28(10):880-882.  
[4] Niewold TB, 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] Dubrous P, Gardet V, Hugard L. Value of anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in comparison with rheumatoid factor for rheumatoid arthritis diagnosis[J]. Pathol Biol (Paris), 2005, 53 (2):63-67.  
[6] 李婷,包军,殷健.抗环瓜氨酸多肽抗体在类风湿关节炎诊断中的价值[J].中华内科杂志,2011,50(2):99-101.  
[7] 赵金霞,刘湘源,王志敏.抗瓜氨酸化蛋白抗体联合检测在类风湿关节炎中诊断价值的分析[J].中华风湿学病杂志,2010,14(1):53-56.  
[8] 陈华,王永卿.免疫透射比浊法测定类风湿因子的应用评价[J].国际检验医学杂志,2008,29(1):21-22.  
[9] Zhu T, Feng L. Comparison of anti-mutated citrullinated vimentin, anti-cyclic citrullinated peptides, anti-glucose-6-phosphate isomerase and anti-keratin antibodies and rheumatoid factor in the diagnosis of rheumatoid arthritis in Chinese patients. [J]. Int J Rheum Dis,2013,16(2):157-161.  
[10] Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(4):911-915.  
[11] Debaugnies F, Servais G, Badot V, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: a comparison of different assays for the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 2013, 42 (2):108-114.  
[12] Li QZ, Karp DR, Quan J, et al. Risk factors for ANA positivity in healthy persons[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(2):R38.

(收稿日期:2013-05-12)

60-61.  
[5] 梁振山,张发贵,杨华平.环境铅污染及其所致的儿童铅中毒[J].河南预防医学杂志,2002,13(3):183-187.  
[6] 欧阳淑英,伍盼盼,李振海.2815 名儿童血铅含量测定结果分析[J].临床和实验医学杂志,2011,10(1):63-64.  
[7] 涂彬.遵义市儿童血铅水平调查分析[J].黑龙江医药科学,2012,35(4):79-80.  
[8] 吴彩娥,龚妍宁,刘知华,等.血铅水平对儿童健康危害的调查及其干预措施[J].中国医药指南,2012,10(30):3-4.  
[9] 戚其平,杨艳伟,姚孝元,等.中国城市儿童血铅水平调查[J].中华流行病学杂志,2002,23(3):162-165.  
[10] 陈欣欣,滕红红,王凤芝,等.北京市 0~6 岁儿童血铅水平与相关影响因素的研究[J].中华流行病学杂志,2003,24(10):868-871.  
[11] 汪时华,肖川,徐海港.南昌市区儿童血铅水平及其影响因素的研究[J].内蒙古中医药,2011,30(18):76-77.  
[12] 董岩,刘占如,张楠.儿童血铅水平及其相关因素的分析[J].按摩与康复医学,2012,3(23):246-248.

(收稿日期:2013-03-21)