

• 经验交流 •

原发性干燥综合征患者抗环瓜氨酸肽抗体检测的临床意义

周中卫, 居会祥, 孙明忠, 金 浩, 季禹乔, 朱 蓉<sup>△</sup>  
(东南大学医学院附属盐城医院检验科, 江苏盐城 224001)

**摘 要:**目的 探讨抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体检测对原发性干燥综合征(PSS) 发展及预后的临床意义。方法 采用回顾性分析的方法分析 75 例 PSS 患者的临床资料和实验室数据。结果 75 例 PSS 患者中,抗 CCP 抗体阳性者 17 例(22.7%);抗 CCP 抗体阳性组抗 CCP 抗体滴度[(296.4±168.1)RU/mL]显著高于阴性组[(15.8±5.9)RU/mL]( $P<0.01$ );抗 CCP 抗体阳性组中,关节炎发生率 76.5%、RF 阳性率 82.4%、发展为类风湿性关节炎(RA)的比率 58.8%,分别高于阴性组相对应的 22.4%、41.4%和 0.0%( $P<0.01$ );抗 CCP 抗体阳性者中发展为 RA 的抗 CCP 抗体滴度[(472.3±139.6)RU/mL]显著高于未发展为 RA 组[(147.8±73.1)RU/mL]( $P<0.01$ )。其余各项临床和实验室数据比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 抗 CCP 抗体检测可用于 PSS 患者发展为 RA 的预测指标,PSS 患者发展为 RA 和抗 CCP 抗体滴度有明显相关性。

**关键词:**原发性干燥综合征; 抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿性关节炎

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2013.22.069 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2013)22-3080-02

原发性干燥综合征(PSS)是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,主要影响机体的外分泌腺,尤其是泪腺和唾液腺,典型的临床表现为口、眼干燥,并可累及全身多器官和多系统发生免疫性病变<sup>[1]</sup>。PSS 通常会发生 B 淋巴细胞高反应性现象,从而产生多种免疫性抗体,如抗 RO-52、抗 SSA、抗 SSB 以及抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体等<sup>[2]</sup>。抗 CCP 抗体作为类风湿性关节炎(RA)的一种特异性抗体,由于高敏感性和特异性,已被美国风湿病学会和欧洲风湿病防治联合会(ACR/EULAR)确定为 RA 的诊断标准之一<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨抗 CCP 抗体在 PSS 发展及预后中的临床意义,为进一步了解 PSS 的发病机制提供实验依据。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2008 年 3 月至 2011 年 3 月本院收治的 75 例 PSS 患者作为观察对象,所有患者均是在本院初诊时即被确诊为 PSS,其中男性 3 例,女性 72 例,平均年龄(52.3±7.9)岁,平均病程(3.6±0.8)年,所有患者均符合 2002 年修订的干燥综合征国际分类(诊断)标准。

**1.2 方法** 抽取静脉血 3 mL,分离血清,置于 2~8 ℃冰箱待检。抗 CCP 抗体检测采用 ELISA 试剂盒,购自上海科新生物技术有限公司,定量结果以试剂盒中标准品的吸光度值绘制标准曲线计算待测血清浓度值,定性结果判定以大于 25 RU/mL 为阳性。ANA 检测采用间接免疫荧光法,抗 RO-52、抗 SSA 及抗 SSB 检测采用欧蒙印迹法,试剂均购自德国欧蒙公司。RF 及 CRP 定量检测采用 Beckman-Coulter IMMAGE 800 特种蛋白分析仪及其配套试剂,RF 定性结果判定以大于 20 IU/mL 为阳性。红细胞沉降率(ESR)检测采用深圳越华科技有限公司的 xc-A30 全自动血沉动态分析仪。操作均严格按说明书进行。PSS 患者的关节炎、关节痛及雷诺现象通过免疫学检查和放射影像学检查确诊。

**1.3 统计学处理** 检测值以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用 SPSS17.0 统计学软件进行统计分析。计量资料使用  $t$  检验;计数资料使用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 抗 CCP 抗体阳性患者的发生率及临床特征** 临床确诊的 75 例 PSS 患者中,抗 CCP 抗体阳性者为 17 例(男性 1 例,

女性 16 例),阳性率为 22.7%。抗 CCP 抗体阳性组平均抗 CCP 抗体滴度显著高于阴性组( $P<0.01$ );抗 CCP 抗体阳性组中,关节炎发生率 76.5%,RF 阳性率 82.4%,发展为 RA 的比率 58.8%,分别高于阴性组相对应的 22.4%、41.4%和 0.0%( $P<0.01$ );两组间其余各项临床和实验室数据比较差异无统计学意义。见表 1。

表 1 抗 CCP 抗体阳性组和阴性组临床和实验数据比较

项目	抗 CCP 抗体		P
	阳性组( $n=17$ )	阴性组( $n=58$ )	
男/女	1/16	2/56	0.54
年龄(岁)	52.9±8.6	52.6±7.3	0.29
疾病持续时间(年)	3.7±1.0	3.1±0.8	0.67
关节痛[ $n(\%)$ ]	14(82.4)	29(50.0)	0.18
关节炎[ $n(\%)$ ]	13(76.5)	13(22.4)	<0.01
雷诺现象[ $n(\%)$ ]	3(17.6)	14(24.1)	0.82
RF(+)[ $n(\%)$ ]	14(82.4)	24(41.4)	<0.01
RF 滴度(IU/mL)	99.7±18.9	85.3±21.2	0.15
ESR(mm/h)	27.1±9.3	24.9±5.4	0.75
CRP(mg/dL)	0.3±0.3	0.3±0.2	0.59
抗 CCP 滴度(RU/mL)	296.4±168.1	15.8±5.9	<0.01
ANA(+)[ $n(\%)$ ]	10(58.8)	35(60.3)	0.91
抗 RO-52(+)[ $n(\%)$ ]	13(76.5)	35(60.3)	0.22
抗 SSA(+)[ $n(\%)$ ]	8(47.1)	19(32.8)	0.28
抗 SSB(+)[ $n(\%)$ ]	3(17.6)	5(8.6)	0.54
发展为 RA[ $n(\%)$ ]	10(58.8)	0(0.0)	<0.01

**2.2 抗 CCP 抗体阳性患者中发展为 RA 和未发展为 RA 两组的计量资料比较** 17 例抗 CCP 抗体阳性的 PSS 患者中,发展为 RA 的为 10 例,未发展为 RA 的 7 例,两组的计量数据比较中,抗 CCP 抗体滴度在两组间比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ),其余各项数据比较差异无统计学意义。见表 2。

<sup>△</sup> 通讯作者,E-mail:zr0105@126.com。

表 2 抗 CCP 抗体阳性患者中发展为 RA 和未发展为 RA 两组的计量资料比较

项目	发展为 RA(n=10)	未发展为 RA(n=7)	P
抗 CCP 滴度(RU/mL)	472.3±139.6	147.8±73.1	<0.01
RF 滴度(IU/mL)	101.2±16.7	98.1±16.3	0.81
ESR(mm/h)	27.3±9.4	26.9±9.5	0.89
CRP(mg/dL)	0.3±0.2	0.3±0.2	0.77

3 讨 论

抗 CCP 抗体作为一种可用于 RA 早期诊断的特异性抗体<sup>[3]</sup>,除了对 RA 的诊断具有重要价值,对其他多种自身免疫性疾病的发展和预后判断也具有重要意义:如抗 CCP 抗体阳性的系统性红斑狼疮(SLE)患者较易发展为关节畸形或侵蚀性关节炎<sup>[4]</sup>;多发性肌炎和皮肌炎(PM/DM)患者当抗 CCP 抗体阳性时则较易发展为 RA<sup>[5]</sup>。

PSS 尽管是以外分泌腺受累为其主要标志,但是腺体外的其他系统性受累也很常见<sup>[6-8]</sup>。研究表明,在 PSS 患者诸多的腺体外受累临床表现中,有关节受累临床表现的患者达 15%~90%<sup>[9]</sup>,但长期以来,这些关节受累患者具体的临床特征及相应的治疗措施一直缺乏有效的评估。另外,对于关节受累的 PSS 患者的临床免疫学特征及其相应的发展和预后价值也缺乏系统的研究。

本研究分析了 75 例 PSS 患者的相关临床资料和实验室数据,其中关节痛总的发生率为 57.3%,关节炎总发生率为 34.7%,两者在抗 CCP 抗体阳性组中的发生率均高于阴性组,但两者中仅关节炎的发生率在两组间的差异有统计学意义,表明抗 CCP 抗体和 PSS 患者的关节炎发生率有明显相关性。本研究的分析结果也显示,抗 CCP 抗体阳性患者发展为 RA 的比率为 58.8%,高于 Ryu 等<sup>[10]</sup>报道的 52.6%。对于这一差异的原因笔者分析认为,Ryu 等<sup>[10]</sup>回顾分析的 PSS 病例截止时间为 2011 年 6 月,而其发稿时间为 2012 年 4 月,对于部分新发病例没有留置足够的时间去观察其发展趋势。而本研究统计分析的 PSS 病例截止时间为 2011 年 3 月,本研究留置了两年时间来观察其进展状况,因此本研究分析的数据也许更接近真实的发展趋势。

另外,本研究的分析结果显示,抗 CCP 抗体阳性率和 RF 的阳性率有关,但和 RF 滴度无关。RF 作为临床上对于自身免疫性疾病常规的检测项目,其在 RA 患者中的检出率很高,在未经治疗的 RA 患者中阳性率高达 80%~90%<sup>[11]</sup>。但 RF 并不是 RA 的特异性抗体,在多种自身免疫性疾病中均有不同程度的阳性率。本研究的分析结果表明,虽然 RF 在 PSS 中有较高的阳性率,且和抗 CCP 抗体阳性率相关,但由于其滴度无论是在抗 CCP 抗体阳性组和阴性组还是在发展为 RA 组和未发展为 RA 组的比较中均无统计学意义,所以对 PSS 的诊断、发展及预后判断意义不大。

为了进一步了解抗 CCP 抗体滴度及 RF 滴度等计量资料对 PSS 患者发展和预后的影响,笔者对发展为 RA 组和未发展为 RA 组两组间的计量数据进行了分析比较。本研究的分析

结果显示,抗 CCP 抗体滴度在两组间的差异显著,而其他计量资料在两组间的比较无统计学意义。一般来说,抗 CCP 抗体滴度增高是 RA 患者的不良预后因素之一,意味着发展为关节畸形的可能性增高<sup>[12]</sup>。所以当 PSS 患者抗 CCP 抗体滴度增高时,不仅要预防其发展为 RA,还要注意预防其发展为关节畸形。

总之,本研究结果表明抗 CCP 抗体阳性的 PSS 患者更易于发展为 RA,尤其是抗体滴度高的患者,这一结果也提示临床对抗 CCP 抗体阳性的 PSS 患者应进行密切观察,对于抗体滴度较高的患者,必要时应尽早采取相关治疗措施。

参考文献

[1] Fauchais AL, Gondran G, Martel C, et al. Evolutive forms of primary Sjögren's syndrome[J]. Rev Prat, 2012, 62(2): 229-231.

[2] Goöb V, Salle V, Duhaut P, et al. Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A(SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 148(2): 281-287.

[3] Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2582-2591.

[4] Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases[J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(9): 870-874.

[5] Dubucquoi S, Solau-Gervais E, Lefranc D, et al. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(4): 415-419.

[6] Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. Endocrine alterations in primary Sjögren's syndrome: an overview[J]. J Autoimmun, 2012, 39(4): 354-358.

[7] Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome[J]. Curr Opin Neurol, 2010, 23(5): 509-513.

[8] Sarkar PK, Patel N, Furie RA, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome[J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2009, 51(2): 93-101.

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

[10] Ryu YS, Park SH, Lee J, et al. Follow-up of primary Sjögren's syndrome patients presenting positive anti-cyclic citrullinated peptides antibody[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(6): 1443-1446.

[11] Miyashima S. Immunological and serological tests for diagnosis of rheumatoid arthritis: IgG-RF[J]. Nihon Rinsho, 2005, 63 Suppl 1: 322-327.

[12] Bizzaro N, Bartoloni E, Morozzi G, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(1): R16.

(收稿日期: 2013-06-26)