

• 综 述 •

抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体对类风湿关节炎诊断的研究进展*

王朝旭¹, 律英华¹综述, 刘 维^{2△} 审核

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院风湿科, 天津 300193)

关键词: 类风湿关节炎; 诊断; 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.24.050

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)24-3371-03

类风湿关节炎(RA)是一种慢性、进行性自身免疫性疾病, RA 患者血清中可检测到多种自身抗体, 包括类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体和抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体等。RF 是最早用于 RA 诊断的血清学指标, 存在于 60% 的 RA 患者血清中^[1], 但在其他免疫性疾病、感染性疾病、恶性肿瘤中也可存在, 因此特异性偏低^[2]。抗 CCP 抗体是近年来新发现的 RA 自身抗体, 对 RA 诊断有较高的敏感性和特异性, 且在疾病早期即可出现, 因此对早期 RA 诊断有很高价值^[3]。此外, 抗 CCP 抗体还可作为 RA 骨侵蚀发生与否的预测指标, 用于判断 RA 的预后, 对临床治疗有很重要的指导意义^[4]。最近, 有研究报道抗 MCV 抗体对 RA 的诊断价值更高, 在 RA 早期即可出现, 且与疾病活动性相关。本文就近年关于抗 MCV 抗体的研究综述如下。

1 抗 MCV 抗体

1994 年加拿大学者 Despres 等首次提出抗 Sa 抗体是一个新型的 RA 血清标志物, 对 RA 有高度特异性, 可不依赖类风湿因子而单独存在, 此抗体能够从脾脏、胎盘提取液或 RA 滑膜血管翳组织中通过免疫印迹法而检测出, 主要抗原是瓜氨酸波形蛋白^[5]。波形蛋白是细胞骨架的主要成分^[6], 能在炎症反应中被巨噬细胞分泌并瓜氨酸化, 形成瓜氨酸波形蛋白。瓜氨酸波形蛋白在凋亡细胞中不能被及时清除而存留下来, 并促使抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体的产生^[7]。抗 MCV 抗体属于抗瓜氨酸合成蛋白(ACPAS)大家族中的一份子。近几年的研究已证明抗 Sa 抗体即为抗 MCV 抗体。

2 抗 MCV 抗体对早期 RA 的诊断价值

有研究报道抗 MCV 抗体对 RA 早期(<2 年)和慢性期(>2 年)的诊断无差异, 具有很高的特异性(96%)和敏感性(74%), 而健康组未发现抗 MCV 抗体阳性^[8]。另一项研究报道抗 MCV 抗体对早期 RA 敏感性为 53.3%, 特异性 83.3%, 阳性预测值为 96%, 在 48.5% 的 RF 阴性 RA 患者中检测到了抗 MCV 抗体。而抗 MCV 抗体与 RF 同时阳性的敏感性为 42.2%, 特异性达 100%。在早期 RA 中, 未发现抗 MCV 抗体与 DAS28、放射学状态、超声检查的关节侵蚀数目及生活质量分数相关, 但是抗 MCV 抗体的水平与关节症状持续时间、ESR 水平和 RF 相关^[9]。

瑞典一项研究为了比较抗 MCV 抗体与抗 CCP 抗体对早期 RA 的诊断价值, 对 273 例早期 RA 患者及 100 名健康对照组进行检测, 发现 193 例(70.7%)抗 MCV 抗体阳性, 158 例(57.9%)抗 CCP 抗体阳性, 而特异性基本相同, 分别为 95% 和 96%, 说明抗 MCV 抗体对早期 RA 的诊断性能优于抗 CCP 抗

体^[10]。另有研究对 170 例早期 RA(病程<1 年), 66 例其他风湿病, 10 例感染性疾病, 60 例健康对照组检测抗 MCV 抗体, 抗 CCP 抗体和 RF, 并记录 DAS28、关节 Sharp 评分, 得出抗 MCV 抗体对早期 RA 的敏感性为 78.2%, 特异性为 93.4%, 抗 CCP 抗体的敏感性为 61.8%, 特异性为 96.3%, RF 的敏感性为 72.4%, 特异性为 80.1%。抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体同时阳性特异性高(97.8%), 阳性预测值(97.1%), 低敏感性(58.8%), 且与放射学评分有显著相关性^[11]。后有研究发现早期 RA 患者中, 抗 MCV 抗体和抗 CCP 抗体的 IgG 型抗体阳性重叠率较高, 抗 MCV 抗体的敏感性稍高于抗 CCP 抗体, 但抗 CCP 抗体的特异性稍高, 而两者同时阳性则提示病情进展不顺利, 尤其是抗 MCV 抗体。IgA 型抗 CCP 抗体或抗 MCV 抗体不能增加任何诊断优势^[12]。

然而, 抗 MCV 抗体对早期 RA 的鉴别诊断能力不如抗 CCP 抗体。有研究对 971 例关节炎初发患者(其中 566 例为 RA, 351 例为其他病所致关节炎)血清检测抗 MCV 抗体、抗 CCP2 抗体和抗 CCP3 抗体, 比较三种指标对 RA 的鉴别诊断能力, 结果抗 MCV 抗体敏感性较高(62%), 而特异性为 82.9%, 低于 CCP2(93.4%)和 CCP3(90%), 在 15.2% 的银屑病关节炎、13.9% 的血清阴性脊柱关节病和 19.4% 的其他关节炎中也检测到了抗 MCV 抗体^[13]。

3 抗 MCV 抗体对 RA 诊断的敏感性及其特异性

近些年来, 许多研究评价了抗 MCV 抗体对 RA 的诊断意义, 大多认为抗 MCV 抗体诊断 RA 价值较高。Mansour 等^[14]报道抗 MCV 抗体对 RA 诊断有较高的敏感性(79.6%)和特异性(96.6%), 是有前途的 RA 诊断指标。抗 MCV 抗体阳性 RA 患者的 DAS28 和关节 SEN 评分明显高于抗 MCV 抗体阴性患者。Wagner 等^[15]通过对 193 例 RA 患者和 332 例对照组研究发现, 抗 MCV 抗体敏感性为 71.5%, 特异性为 81.3%。对其中 86 例 RA 患者进行亚组分析, 发现抗 MCV 抗体与 RA 疾病活动性明显相关, 认为抗 MCV 抗体是诊断 RA 的重要自身抗体。来自中国的一项 Meta 分析数据也显示抗 MCV 抗体诊断 RA 的敏感性为 77%, 特异性为 89%, 表明 MCV 诊断性能较高^[16]。

而关于抗 MCV 抗体对 RA 的诊断性能是否优于抗 CCP 抗体, 则研究结果不尽一致。Egerer 等^[17]对 1151 例 RA 患者进行研究, 发现抗 MCV 抗体与抗 CCP 抗体特异性相近, 分别 98% 和 96%, 但抗 MCV 抗体敏感性(82%)高于抗 CCP 抗体(72%), 且在随访中发现抗 MCV 抗体与疾病活动性(DAS28)相关。同样, Soos 等也发现抗 MCV 抗体对 RA 的诊断价值与

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81273709); 天津市高等学校科技发展基金计划(20120220, 20030112)。 作者简介: 王朝旭, 男, 在读博士, 主要从事风湿免疫性疾病的临床与研究。 △ 通讯作者, E-mail: fengshiliuwei@163.com。

抗 CCP 抗体相似,敏感性分别为 75.6% 和 66.4%,特异性分别为 91.5% 和 98.3%,而两者同时阳性时特异性明显增加,达 98.3%,阳性预测值为 97.5%,因此联合检测有助于提高 RA 实验室诊断^[18]。Nicaise 等^[19]将 RA 患者分为抗-CCP 阳性组(80)和抗-CCP 阴性组(76),同时纳入 50 例健康组和 158 例其他风湿病组,得出抗 MCV 抗体的特异性为 90.9%,在 11.8% 的 CCP 阴性 RA 患者中检测到 MCV 阳性,且随访发现经过英夫利昔单抗治疗 1 年后的患者血清抗 MCV 抗体水平下降,并且其下降水平与 DAS28 的改善有显著相关性。Besada 等^[20]对抗 MCV 抗体、抗 CCP2 抗体和 RF 三项指标进行了比较,发现 RF 敏感性最高,但是阳性似然比仅为 1.43,MCV 敏感性第二(76%),特异性与抗 CCP2 抗体相近(96%),阴性似然比最低(0.25),抗 MCV 抗体水平与抗 CCP 抗体水平明显相关。在 RA 患者中,抗 CCP2 水平成二分布,而抗 MCV 抗体成均匀分布,认为抗 MCV 抗体诊断性能优于抗 CCP2 抗体。许多 RA 自身抗体也可在感染性疾病,特别是结核中存在,致使其高特异性受到怀疑,Lima 等^[21]对 50 例 RA 患者、50 例肺结核患者和 20 例对照组进行检测,发现肺结核患者中有 2 例抗 MCV 抗体阳性,2 例抗 CCP 抗体阳性,30 例 RF 阳性,抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体、RF,敏感性分别为 78%、50%、80%,抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体特异性均为 97%,即使是在结核高发率人群中,二者均有较高特异性。一项系统评价得出抗 MCV 抗体敏感性为 64%~84%,特异性 79%~96%,几乎与抗 CCP 抗体相同,认为抗 MCV 抗体可以替换抗 CCP 抗体^[22]。

然而,也有研究发现抗 MCV 抗体诊断 RA 性能不如抗 CCP 抗体。Dejaco 等^[23]研究发现抗 MCV 抗体对 RA 敏感性与抗 CCP 抗体相近,分别为 69.5% 和 70.1%,但特异性不及抗 CCP 抗体,分别为 90.8% 和 98.7%。Al-Shukaili 等^[23]针对 80 例阿拉伯 RA 患者的研究得出抗 MCV 抗体、抗 CCP 抗体、RF 的敏感性分别为 72%、52%、57%,特异性分别为 87%、97%、94%。抗 MCV 抗体敏感性最高,但是特异性不及抗 CCP 抗体和 RF^[24]。Maraina 等^[25]对 100 例 RA 患者和 153 例其他关节炎或关节痛但不够 RA 诊断的患者进行抗 MCV 抗体、抗 CCP 抗体和 RF-IgG 的检测,发现 RF 敏感性(85%)高于抗 MCV 抗体(80%)和抗 CCP 抗体(71%),抗 CCP 抗体特异性(94.8%)高于 RF(74.5%)和抗 MCV 抗体(59.5%),因此认为抗 MCV 抗体诊断性能不如抗 CCP 抗体和 RF-IgG。Sghiri 等^[26]对 170 例 RA 患者,309 例对照组进行研究,发现抗 MCV 抗体与抗 CCP 抗体的敏感性相似,分别为 74.1% 和 72.4%,但抗 MCV 抗体的特异性仅为 79%,不及抗 CCP 抗体的 96.1%,认为抗 MCV 抗体对于 RA 诊断并不是非常有用的抗体。

4 抗 MCV 抗体对 RA 的预后判断

Keskin 等^[27]发现在活动性 RA 患者血清中,抗 MCV 抗体水平高于非活动性 RA 患者,且抗 MCV 抗体与 DAS28、VAS 评分、ESR、CRP、RF、肿胀关节数均有相关性,认为联合检测血清抗 MCV 抗体与 RF 对判断 RA 预后更有帮助。Innala^[28]也认为抗 MCV 抗体与 DAS28、ESR、CRP 及肿胀关节数明显相关,抗 MCV 抗体阳性的 RA 患者 DAS28 减少缓慢,随访 2 年后的放射学评分进展与抗 MCV 抗体有强相关性。另一项研究对 273 例早期 RA 患者随访 5 年发现,抗 MCV 抗体阳性患者有较高的疾病活动性和持续的放射学进展,抗 MCV 抗体阳性而抗 CCP 抗体阴性的患者放射学破坏率高于

两者均阴性患者^[10]。van der Linden 等^[29]对 625 例未分化关节炎(UA)进行 1 年随访,观察 UA 发展为 RA 与抗-CCP2、抗-CCP3、抗-MCV 及 RF 的关系,发现 4 种抗体的阳性预测值分别为 67.1%、64%、56.3% 和 61.7%,因此单独检测时,抗-CCP2 阳性 UA 患者发展为 RA 的危险性最高。而当任意两种抗体联合检测对 UA 发展为 RA 的阳性预测值并无增值。而在对 579 例有放射学资料的 RA 患者进行平均 5 年的随访中发现,4 种抗体均与关节破坏相关,且相关程度无差异。Syversen 等^[30]对 238 例 RA 患者进行 10 年随访,发现抗 MCV 抗体阳性预示着关节破坏,且其相关性绝不低于抗 CCP 抗体,抗 MCV 抗体的存在与骨破坏相关而非软骨破坏,高滴度的抗 MCV 抗体预后判断能力优于低滴度抗 MCV 抗体。

综上所述,抗 MCV 抗体在早期 RA 中即可存在,但对初发关节炎,不能有效的进行鉴别诊断。抗 MCV 抗体对 RA 诊断具有较高的敏感性,但特异性尚不如抗 CCP 抗体,联合检测能够提高诊断价值,且抗 MCV 抗体对 RA 具有重要的预后判断意义,值得进一步应用与研究。

参考文献

- [1] Mierau R, Genth E. Diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis, with special emphasis on laboratory analysis[J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(2): 138-143.
- [2] Cannella AC, O'Dell JR. Early rheumatoid arthritis: pitfalls in diagnosis and review of recent clinical trials[J]. Drugs, 2006, 66(10): 1319-1337.
- [3] Morozzi G, Manganelli S. 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.
- [4] Vijayasamundeeswari CK. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody: An early diagnostic and prognostic biomarker of rheumatoid arthritis[J]. Clin Diagn Res, 2012, 6(8): 1393-1396.
- [5] Despres N, Boire G, Lopez-Longo FJ, et al. The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 1994, 21(6): 1027-1033.
- [6] Vossenaar ER, Van Venrooij WK. Citrullinated protein: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2004, 6(3): 107-111.
- [7] Bang H, Egerer K, Gauliard A, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(8): 2503-2511.
- [8] Poulsom H, Charles PJ. Antibodies to citrullinated vimentin are a specific and sensitive marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2008, 34(1): 4-10.
- [9] Sizova L. Diagnostic value of antibodies to modified citrullinated vimentin in early rheumatoid arthritis[J]. Hum Immunol, 2012, 73(4): 389-392.
- [10] Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(1): 36-45.
- [11] Liu X, Jia R, Zhao J, et al. The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2009, 36(6): 1136-1142.
- [12] Svard A, Kastbom A, Soderlin MK. A comparison between IgG- and IgA-class antibodies to cyclic citrullinated peptides and to

modified citrullinated vimentin in early rheumatoid arthritis and very early arthritis[J]. J Rheumatol, 2011, 38(7):1265-1272.

[13] Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EW, et al. Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(4):730-732.

[14] Mansour HE, Metwaly KM, Hassan IA. Antibodies to mutated itrullinated vimentin in rheumatoid arthritis; diagnostic value, as-sociation with radiological damage and axial skeleton affection [J]. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, 2010, 3: 33-42.

[15] Wagner E, Skoumal M, Bayer PM, et al. Antibody against mutated citrullinated vimentin; a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2009, 29(11):1315-1321.

[16] Qin X, Deng Y, Xu J, et al. Meta-analysis; diagnostic value of serum anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(6):785-794.

[17] Bang H, Egerer K, Gauliard A, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(8):2503-2511.

[18] Soos L, Szekanecz Z, Szabo Z, et al. Clinical evaluation of nti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2007, 34(8):1658-1663.

[19] Nicaise Roland P, Grootenboer Mignot S, Bruns A, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy[J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(6):R142.

[20] Besada E, Nikolaisen C, Nossent H. Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2011, 29(1):85-88.

[21] Lima I, Oliveira RC, Atta A, et al. Antibodies to citrullinated peptides in tuberculosis[J]. Clin Rheumatol, 2013, 32(5):685-687.

[22] Luime JJ, Colin EM, Hazes JM, et al. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(2):337-344.

[23] Dejaco C, Klotz W, Larcher H, et al. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(4):R119.

[24] Al-Shukaili A, Al-Ghafri S, Al-Marhoobi S, et al. Evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies, anti-cyclic citrullinated Peptide antibodies and rheumatoid factor in omani patients with rheumatoid arthritis [J]. Int J Rheumatol, 2012, 2012: 285854.

[25] Maraina CJ, Nurdyana AL, Rusni D, et al. Diagnostic value of anti-modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis[J]. Int J Rheum Dis, 2010, 13(4):335-339.

[26] Sghiri R, Bouajina E, Bargaoui D, et al. Value of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 2008, 29(1):59-62.

[27] Keskin G, Inal A, Keskin D, et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-modified citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis[J]. Protein Pept Lett, 2008, 15(3): 314-317.

[28] Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, et al. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides[J]. J Rheumatol, 2008, 35(6): 1002-1008.

[29] van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(8):2232-2241.

[30] Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin; results from a 10-year prospective study [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(2): 345-351.

(收稿日期:2013-09-17)

• 综 述 •

长链非编码 RNA 在免疫系统中的研究进展*

杨 敏, 杨再兴 综述, 仲人前[△] 审校
(第二军医大学长征医院实验诊断科, 上海 200003)

关键词:长链非编码 RNA; 分子机制; 免疫系统; 免疫性疾病
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 24. 051 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)24-3373-03

新一代高通量测序技术的发展发现基因组中具有编码蛋白质功能的基因仅占全基因组序列的 1.5% 左右^[1], 绝大部分序列被转录成非编码 RNA(ncRNA), 根据片段长度大小分为小非编码 RNA(small ncRNA)和长链非编码 RNA(lncRNA)。近年对 miRNA 和 siRNA 的研究已取得突破性进展, 而对 lncRNA 的研究才刚起步, 起初认为其不具有生物学功能, 是基

因组转录的“噪音”。但越来越多的研究表明, lncRNA 以 RNA 的形式在表观遗传学、转录及转录后水平调控基因的表达, 广泛参与机体各种生理和病理过程。

1 lncRNA 的结构特征

lncRNA 是一类转录本长度大于 200 nt 的非编码 RNA, 在真核细胞中普遍表达, 大多由 RNA 聚合酶 II 转录形成, 缺

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072479);卫生部卫生公益性行业科研专项(201202004)。 作者简介:杨敏,女,在读硕士,主要从事自身免疫性疾病发病机制的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: rqzhong@yahoo.com。