

• 临床检验研究论著 •

血清抗-CCP、ALP 和葡萄糖-6-磷酸异构酶的 检测对类风湿关节炎的诊断价值

寿晓玲¹, 李 扬^{1,2}

(1. 绍兴市中医院检验科, 浙江绍兴 312000; 2. 山东大学齐鲁儿童医院检验科, 山东济南 250022)

摘要:目的 探讨血清抗环瓜氨酸肽抗体(抗-CCP)、碱性磷酸酶(ALP)、葡萄糖-6-磷酸异构酶(G6PI)和类风湿因子(RF)的检测在类风湿关节炎(RA)诊断中的意义。方法 检测 206 例 RA 患者、68 例其他自身免疫性疾病患者和 48 例健康体检者血清中 RF、抗-CCP、ALP 和 G6PI 的水平,同时测定红细胞沉降率(ESR);计算每个指标的敏感性和特异性并分析与 RA 诊断的关系。结果 RA 组的各项血清指标水平明显高于其他两组($P < 0.05$),RF、抗-CCP 和 G6PI 对 RA 的敏感性相近;特异性方面抗-CCP 最高(94.8%),RF 和 G6PI 相近;而敏感性和特异性相对较低的 ALP 在一定程度上也反映了 RA 的潜在性。结论 同时检测 RF、抗-CCP、G6PI 和 ALP 可以提高 RA 早期诊断的准确性,减少漏诊,指导临床治疗。

关键词:抗环瓜氨酸肽抗体; 葡萄糖-6-磷酸异构酶; 碱性磷酸酶; 类风湿关节炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.16.028

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)16-2187-03

Value of anti-CCP antibody, ALP and G6PI assay in diagnosis of rheumatoid arthritis

Shou Xiaoling¹, Li Yang^{1,2}

(1. Department of Clinical Laboratory, Shaoxing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing, Zhejiang 312000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Qilu Children's Hospital, Shandong University, Ji'nan, Shandong 250022, China)

Abstract: Objective To investigate the detection of anti-cyclic citrullinated peptide(anti-CCP) antibody, alkaline phosphatase (ALP), glucose-6-phosphate isomerase(G6PI) and rheumatoid factor(RF) in the diagnosis of rheumatoid arthritis(RA). **Methods** Serum RF, anti-CCP body, ALP and G6PI were detected in 206 cases of RA, 68 cases of other autoimmune diseases and 48 persons with the healthy physical examination, at the same time the erythrocyte sedimentation rate(ESR) was measured; the sensitivity and specificity of each indicator and the relationship between each index and RA's diagnosis. **Results** The serum level of each index in the RA group was significantly higher than that in the other two groups($P < 0.05$). The sensitivity of RF, anti-CCP antibody and G6PI for diagnosing RA is similar; the specificity of anti-CCP body was highest(94.8%), RF was similar to G6PI; ALP with relatively lower sensitivity and specificity also reflected the potential of RA to some extent. **Conclusion** The simultaneous detection of serum RF, anti-CCP body, G6PI and ALP can improve the accuracy of early diagnosis of RA, reduce the missed diagnosis and guide the clinical treatment.

Key words: anti-cyclic citrullinated peptide antibody; glucose-6-phosphate isomerase; alkaline phosphatase; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(RA)是一种常见的慢性、侵蚀性自身免疫疾病。它的病变特点为慢性关节滑膜炎,引起关节软骨和骨质破坏,继而关节畸形和功能丧失,最终导致不同程度的残疾^[1]。患者在发病前期往往容易发生骨密度的降低。近年来,RA 在我国的发病率可达 0.65%~0.84%;RA 的发病机制和具体病因尚不明确,一般认为与遗传、环境、感染等因素密切相关,目前亦无特异的治疗^[2-3]。RA 的确诊往往要在患病一年以上才能确诊,此时大多患者已出现不可逆的关节损害,所以 RA 的治疗重在早期诊断和尽早的病情控制。目前,RA 的诊断主要依靠临床症状、X 线片和类风湿因子(RF)等,这些检测项目在敏感性和特异性上各自都存在一定的不足^[4]。近年来,发现抗环瓜氨酸肽抗体(抗-CCP)、碱性磷酸酶(ALP)和葡萄糖-6-磷酸异构酶(G6PI)与 RA 都有密切的关系^[5-7]。即使是早期的 RA 患者,也有较强的敏感度。本文通过检测患者血清中的抗-CCP、ALP 和 G6PI,并联合血沉,探讨它们在 RA 的发生发展中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 1 月至 2013 年 3 月来本院就诊及住院治疗的 RA 患者 206 例(RA 组),其中男 85 例,女 121 例,年龄 16~80 岁。诊断均符合 2010 年美国风湿病协会(ACR)/欧洲抗风湿联盟(EULAR)新修订的诊断标准。同期来院就诊和住院治疗的其他风湿性疾病患者 68 例(对照组),其中男 26 名,女 42 名,年龄 18~78 岁;包括硬皮病 6 例,骨关节炎 13 例,强直性脊柱炎 12 例,干燥综合征 8 例,系统性红斑狼疮 17 例,混合性结缔组织病 9 例,多发性肌炎皮肌炎 3 例。本院健康体检者 48 例(正常组),男 20 例,女 28 例,年龄 20~68 岁。各种检查均正常,无自身免疫性疾病。

1.2 标本采集 清晨空腹采静脉血 3 mL,待凝固后 3 000 r/min 离心 10 min,分离出血清后于 -20 ℃ 保存待用;同时采集血沉管 2 mL,红细胞沉降率(ESR)在 2 h 内检测完毕。

1.3 标本检测 抗-CCP 定量检测采用美国雅培 i2000 全自动微粒子化学发光免疫分析仪及配套试剂,RF 和 ALP 测定采

用西门子 ADVIA1650 全自动生化分析仪及北京康大泰科医学科技有限公司试剂,ESR 采用魏氏法测定;G6PI 用双抗体夹心酶联免疫吸附法,试剂盒由北京华英生物技术研究所提供,操作严格按照说明书进行。抗-CCP ≥ 5 U/mL,RF ≥ 30 IU/mL,男性 ESR ≥ 15 mm/h、女性 ESR ≥ 20 mm/h 作为阳性临界值,ALP 的正常参考范围是 40~136 U/L,以大于 136 U/L 为诊断界值;G6PI ≥ 0.2 μ g/mL 为阳性临界值。敏感性(%)=(检测结果为阳性的病例数/患病例数 $\times 100\%$;特异性(%)=(检测结果为阴性的例数/未患病的人数) $\times 100\%$ 。

表 1 抗-CCP、RF 和 ESR 各组测定结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	抗-CCP(U/mL)	RF(IU/mL)	ESR(mm/h)	ALP(U/L)	G6PI(μ g/mL)
RA 组	206	90.23 $\pm$ 47.27*	121.35 $\pm$ 52.43*	68.30 $\pm$ 22.12*	177.30 $\pm$ 51.27*	2.97 $\pm$ 2.43*
对照组	68	5.19 $\pm$ 3.88	39.76 $\pm$ 16.38▲	16.02 $\pm$ 5.63	87.84 $\pm$ 24.24	0.14 $\pm$ 0.05
正常组	48	1.46 $\pm$ 1.97	11.85 $\pm$ 5.49	13.34 $\pm$ 4.21	90.63 $\pm$ 28.91	0.12 $\pm$ 0.07

*: $P<0.05$,与对照组和正常组比较;▲: $P<0.05$,与正常组比较。

2.2 抗-CCP、ALP 和 G6PI 的敏感性和特异性结果 各检测指标的敏感性和特异性对比显示敏感性方面 RF、抗-CCP 和 G6PI 之间比较差异无统计学意义($P>0.05$);特异性从高到低依次为抗-CCP(94.8%)、G6PI(78.4%)、RF(77.6%)和 ALP(33.6%)。特异性上抗-CCP 显著高于其他各指标,而 ALP 的敏感性和特异性与其他各项目相比都比较低。见表 2。

表 2 各指标敏感性和特异性比较

检测指标	阳性界值	敏感性(%)	特异性(%)
RF	30 IU/mL	76.9	77.6
抗-CCP	5 U/mL	73.1	94.8
G6PI	0.2 μ g/mL	75.0	78.4
ALP	136 U/L	38.5	33.6

2.3 4 种自身抗体联合检测在 RA 诊断中的效能分析 传统指标 RF 对 RA 诊断的敏感性最高,但是特异性却较低。选择特异性较高的指标 G6PI 和抗-CCP,进行联合检测,则敏感度和特异性可得到极大提高。见表 3。

表 3 4 种指标联合检测对 RA 诊断效能的比较(%)

检测指标	敏感性	特异性
RF+G6PI	82.1	85.1
RF+抗-CCP	84.5	94.8
RF+抗-CCP+G6PI	91.7	96.1
RF+抗-CCP+G6PI+ALP	91.7	99.5

3 讨 论

随着每年 RA 发病率的增加,早期的病情确诊和控制已受到日趋广泛的关注。但部分早期 RA 患者的临床表现并不典型,使其诊断存在着较大的挑战性。迄今为止,还没有一种完全理想的早期诊断 RA 的方法。目前临床广泛应用的是 1987 年美国风湿病协会制定的类风湿关节炎分类标准,为了更早期的诊断 RA,2010 年美国风湿病协会/欧洲抗风湿联盟制定了新的类风湿关节炎分类标准^[8]。

RF 是最早应用于 RA 临床诊断的自身抗体,在健康人群

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,所得数据采用 SPSS17.0 软件包进行方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清抗-CCP、RF 和 ESR 的浓度 如表 1 所示 RA 组抗-CCP、RF、ESR、G6PI 和 ALP 显著高于其他两组($P<0.05$)。对照组 RF 的平均水平高于正常组,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

和各种慢性疾病以及某些自身免疫性疾病患者中也能检出 RF 升高,故敏感性和特异性相对不足^[9]。近年来,通过对自身免疫性疾病的研究,发现抗-CCP 可在 RA 的早期出现,同时抗-CCP 阳性是患者关节侵蚀性损害的一个重要标志,对 RA 的预后评估也有一定的临床价值^[10-12]。碱性磷酸酶(ALP)在骨质疏松时会被激活并释放进入血液,引起代偿性骨形成。成年后人体的骨密度和年龄呈负相关,而骨量损失是 RA 患者的常见并发症,故确诊为 RA 后,应注意患者骨密度的下降与关节破坏相互影响,形成不良循环加剧病情^[13]。G6PI 是一种广泛表达并具有多种功能的蛋白质,以可溶性蛋白存在于细胞内外^[14],在自身免疫方面起着一定的作用^[15-16]。国内外的研究表明在患者的血清和关节液中检测到了高水平的抗 G6PI 抗体。

本研究显示,RA 组 RF、抗-CCP、ESR、ALP 和 G6PI 平均水平均高于对照组和正常组,结果相比差异有统计学意义($P<0.05$)。RF、抗-CCP 和 G6PI 的敏感性三者相近,而 ALP 的敏感性显著低于上述三者($P<0.05$);特异性上,抗-CCP 最高为 94.8%,RF(77.6%)和 G6PI(78.4%)相近,ALP 的特异性也明显低于其他血清指标($P<0.05$)。有研究报道,G6PI 可以诱导 RA 的发生,主要通过调节基质金属蛋白酶来分解细胞外基质,进而降解关节骨或软骨。G6PI 和 ALP 不仅可作为诊断指标,还可反映关节损伤情况,指导治疗。由于 ALP 的水平和年龄呈负相关,故 RA 患者在骨质损失时激活并释放的 ALP 在一定程度上会被抵消,使得 ALP 的阳性率降低;但是在健康人体内如果 ALP 升高,则需尽早排查患类风湿关节炎的可能性。目前尚无对 ALP 与 RA 关系的深入研究,但 ALP 用于对 RA 诊断的前景和临床治疗的评估是毋庸置疑的。

综上所述,早期发现和早期规范化治疗可更好的控制病情,减少骨关节破坏并改善预后。在疾病的早期或者中期患者症状不明显、X 线片不支持时,联合检测抗-CCP、G6PI、ALP 和 RF 可以早期提示临床,帮助诊断和鉴别。因此,指标的联合检测可以更早期的预测 RA 和更好地指导其临床治疗。

参考文献

[1] 宣国红,单平囡,卢志勇,等.血清抗 CCP、RF、(下转第 2196 页)

考样本,男性、女性儿童的比例为 1.12 : 1,样本具有一定的代表性。调查表明,除 WBC 和 PLT 这两个参数外,其他参数的均数在性别上比较差异有统计学意义($P<0.05$)。也就是说 RBC、HGB、HCT、MCH、MCHC、MCV 这 6 个参数应该分别建立男性和女性儿童的参考值范围。本研究结果与成都、沈阳地区的几项参数性别差异分析的结果均不一致^[10-11]。这些不一致可能是由于地域、分析仪器及试剂所造成的,本研究用的是 SYSMEX XS-800i 全自动血液分析仪及原装配套试剂,而成都及沈阳地区的研究均使用深圳迈瑞公司生产的 BC-5500 全自动五分类血细胞分析仪及 5500 配套试剂。在本研究中,MCV、MCH 和 PLT 这 3 个参数的女性儿童参考值范围要高于男性儿童的,其余 5 个参数的参考值范围是男性高于女性儿童的。

通过对本次调查得到的各参数参考值范围与仪器说明书给出的参考值范围对比后发现,HCT 这一参数用说明书上的参考值范围判定为异常的比例较高,占到了调查总人数的 76%;PLT 这一参数的异常值也达到了 35%。用此仪器说明书给出的参考值范围进行判断后得出了过高的阳性率,因此,可以认为仪器说明书给出的参考值范围并不适用与上海地区的学龄前儿童。另外,将本研究结果与其他学者研究的上海学龄前儿童末梢血常规参考值范围进行对比^[1],发现参考值范围数值有所不同,参数 HGB、HCT 与高原等^[1]结果比较基本一致,MCV、MCH、MCHC 上下限均高于其他几个地区研究结果,PLT 结果同高原等^[1]结果相似,同长沙昆明相比差异较大,本研究 WBC 参数上限在几个研究中最高,RBC 结果较高原等^[1]结果偏低,与其他地域的区别可能主要是由于地区差异、所用仪器及试剂有关。因此,研究者制定上海地区 2~6 岁学龄前儿童血常规医学参考值范围时应考虑到性别、仪器和试

剂等因素存在的影响。

参考文献

[1] 高原,杨剑敏,王欢,等.上海市 2408 例健康儿童末梢血常规参数的参考区间调查分析[J]. 检验医学,2012,27(3):217-220.

[2] 宫春勇,胡坤.红细胞平均体积在疾病检测与治疗中的临床应用[J]. 医学综述,2007,13(18):1434-1436.

[3] 丛玉隆.当代血液分析技术与临床[M]. 北京:人民卫生出版,1997:20.

[4] 王瑞红,廖卫,张敏.健康人群静脉血细胞分析参数的调查[J]. 中国误诊学杂志,2009,9(3):750-751.

[5] 张钦红,方虹舒,李春江,等.老年人静脉血细胞分析参考值范围的调查研究[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(6):529-531.

[6] 马艳侠,张建平.562 例 12 岁以下儿童全血微量元素结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(8):864-866.

[7] Monagle P, Barnes c, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostas. islaboratories[J]. Thromb Haemost, 2006, 95(2):362-372.

[8] 王数琴.2 135 例正常儿童静脉血细胞参数正常参考值范围调查[J]. 中华医学检验杂志,2004,22(5):22.

[9] 曾洁,陈文祥,申子瑜.参考区间研究现状概述[J]. 中华检验医学杂志,2010,33(6):570-573.

[10] 刘伟华,张玲.成都地区健康人群血常规各参数参考值范围的调查[J]. 中国分子心脏病学杂志,2011,11(1):20-22.

[11] 王洋.沈阳市大东区婴幼儿和学龄前儿童血细胞参数的调查分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(3):353-355.

(收稿日期:2014-03-01)

(上接第 2188 页)

CRP 和 ESR 检测对 RA 的临床意义[J]. 检验医学,2011,20(5):356-357.

[2] 王晓霞,李小峰,王来远,等.类风湿关节炎血清基质金属蛋白酶-3 水平及其影响因素的探讨[J]. 中华风湿病学杂志,2004,20(1):16-19.

[3] 张义浜,刘志敏,熊凌霄.类风湿关节炎发病机制及其治疗方法研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2005,22(1):88-90.

[4] 邓连瑞,徐江霞,漆坚,等.抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 山东医药,2013,32(9):85-87.

[5] 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.

[6] Nanke Y, Kotake S, Akama H, et al. Alkaline phosphatase in rheumatoid arthritis patients: possible contribution of bone-type ALP to the raised activities of ALP in rheumatoid arthritis patients[J]. Clin Rheumatol, 2002, 21(3):198-202.

[7] Kamradt T, Schubert D. The role and clinical implications of G6PI in experimental models of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(1):20-28.

[8] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9):2569-2581.

[9] 王旭华.抗 CCP AKA 与 RF 联合检测在类风湿性关节炎诊断中

的意义[J]. 内蒙古医学杂志,2012,23(6):5-6.

[10] van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis[J]. Ann NY Acad Sci, 2008, 1143(1):268-285.

[11] Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, et al. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis(the Swedish TIRA project)[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(9):1085-1089.

[12] Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, et al. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides(anti-CCP)[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(9):1090-1095.

[13] 郭郡浩,赵智明,姚茹冰,等.类风湿关节炎患者骨密度与生化指标的相关性[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,20(1):3910-3913.

[14] 许福亮,张霞,王云海.抗环瓜氨酸肽抗体、葡萄糖 6-磷酸异构酶及类风湿因子的检测及对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 免疫学杂志,2012,22(8):710-712.

[15] 赵冠飞,李永哲,王红梅,等.血清中葡萄糖 6-磷酸异构酶在类风湿关节炎中的诊断意义[J]. 中国实验诊断学,2007,11(7):884-886.

[16] 秦望森,许泼实,孙长义,等.葡萄糖 6-磷酸异构酶与类风湿关节炎患者临床表现的关系[J]. 检验医学,2012,27(10):816-818.

(收稿日期:2014-02-16)