

• 临床检验研究论著 •

类风湿关节炎相关实验室指标的诊断性能评价

黄 宇,王 涛,戴淑惠,黄朝阳,李 珣[△]

(厦门大学附属第一医院检验科,福建厦门 361003)

摘要:目的 分析评价类风湿关节炎(RA)患者抗环瓜氨酸抗体(Anti-CCP)、类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(SR)等 4 个实验室指标的临床诊断意义。方法 采用电化学发光法定量测定 Anti-CCP,免疫速率散射比浊法定量检测 RF、CRP,仪器法检测 SR,分别将 2013 年来该院就诊的 90 例 RA 患者、93 例非 RA 患者的血清进行检测,通过 ROC 曲线对测定结果进行统计和综合分析评价。结果 经检测,RA 组与非 RA 组比较 Anti-CCP、RF 水平差异具有统计学意义($P < 0.05$),CRP、SR 水平差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。Anti-CCP、RF、CRP、SR 曲线下面积(AUC)分别为 94.0%、84.0%、51.7%和 56.5%;Anti-CCP 和 RF 的敏感度分别为 90.0%和 74.4%,特异度分别为 94.6%和 86.0%,Youden 指数分别为 84.6%和 60.4%;CRP 诊断敏感度仅为 52.2%,SR 诊断特异度仅为 50.5%。结论 Anti-CCP、RF 对 RA 具有良好的诊断价值,且 Anti-CCP 诊断性能优于 RF;CRP 和 SR 诊断性能差,仅可作为疾病进展辅助参考,联合检测以上指标对类风湿关节炎的诊断更具临床意义。

关键词:抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿因子; C 反应蛋白; 类风湿关节炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.24.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)24-3345-03

Evaluation of diagnostic performance of clinical laboratory indexes in rheumatoid arthritis

Huang Yu, Wang Tao, Dai Shuhui, Huang Chaoyang, Li Xun[△]

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361003, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical diagnostic significance of clinical laboratory indexes of anti-CCP, rheumatoid factor (RF), C reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (SR) in rheumatoid arthritis. **Methods** Anti-CCP, RF and CRP were quantitatively tested in 90 patients confirmed as rheumatoid arthritis (RA) and 93 patients with non-rheumatoid arthritis (non-RA) diseases by the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA), immunization rate scattering turbidimetry, etc. T test results were performed the statistical and comprehensive analysis by using the ROC curves. **Results** The levels of anti-CCP and RF had statistical differences between the RA group and the non-RA group ($P < 0.05$), while there was no statistically significant differences in the levels of CRP and SR ($P > 0.05$). The areas under ROC curves (AUC) of anti-CCP, RF, CRP and SR were 94.0%, 84.0%, 51.7% and 56.5% respectively; the sensitivity of anti-CCP and RF was 90.0% and 74.4% respectively, while the specificity was 94.6% and 86.0% respectively; the Youden indexes were 84.6% and 60.4% respectively; the diagnostic sensitivity of CRP was only 52.2% and the diagnostic specificity of SR was only 50.5%. **Conclusion** Anti-CCP and RF have the good diagnostic value for RA, moreover the diagnostic performance of anti-CCP is better than RF; CRP and SR have the poor diagnostic performance, the combination of above indexes has more clinical significance for diagnosing RA.

Key words: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; rheumatoid factor; C reactive protein; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(RA)是一种常见的自身免疫病,以出现关节疼痛、不可逆的骨关节破坏为典型症状,导致人们生活严重影响。近年对 RA 的研究集中在早期诊断、发病机制和治疗,实验室血清学指标的研究是其中重要一方面^[1]。多年研究报道表明 1987 年美国风湿病协会(ARA)提出的分类标准不能早期发现 RA 高危人群,2010 年美国风湿病学学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)联合修订并推出一个新的分类标准,其中实验室检查指标包括血清学试验和急性期反应物,包括抗环瓜氨酸抗体(Anti-CCP)、类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(SR)等 4 个实验室指标^[2-3]。该诊断标准来源于国外,目前国内临床医生已将其广泛用于临床诊断;然而,我国 RA 患者直接采用该组实验室指标进行临床诊断是否合理有效,其诊断性能如何,国内外的报道较少。本研究将回顾分析 2013 年来本院就诊患者的 4 个相关实验室检查结果,通过统计学分析及 ROC 曲线评价各指标在类风湿关

节炎患者临床诊断中的意义,为临床医生更加科学地诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以本院风湿免疫科 2013 年 1~11 月就诊的住院和门诊患者为研究对象,其中 RA 组为 RA 患者 90 例,包括男 21 例,女 69 例,年龄 19~83 岁,平均 52 岁,均符合 2010 年 ACR/EULAR 修订的 RA 诊断标准。非 RA 组为具有类似临床表现的非 RA 患者 93 例,其中男 49 例,女 44 例,年龄 16~85 岁,平均 51 岁;按疾病分类包括痛风性关节炎 28 例,强直性脊柱炎 22 例,系统性红斑狼疮 3 例,骨性关节炎 26 例,干燥综合征 11 例,硬皮病 2 例,银屑病性关节炎 1 例,所有非 RA 患者均符合各疾病相应的诊断指南或诊断标准。

1.2 实验室检查 所有人员均采集静脉血 3~5 mL,室温静置 30 min 后,3 500 r/min 离心 5 min,收集血清用于 Anti-CCP 抗体、RF、CRP 检测;同时采集全血 3 mL,用于 SR 检测。An-

ti-CCP 采用电化学发光法定量检测,仪器为罗氏 COBAS 6000 电化学发光仪;RF、CRP 采用免疫速率散射比浊法,仪器为美国 BECKMAN IMMAGE 800 全自动特殊蛋白分析仪,所有试剂采用仪器配套进口试剂;SR 采用血沉仪测定。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 进行统计学处理,数据为偏态分布,采用中位数(M)及四分位间距(QR),用 Mann-Whitney 检验进行组间比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义;诊断界值、敏感度、特异度的确定参考 ROC 曲线;计算阴性预测值(PV-)、阳性预测值(PV+)、阴性似然比(LR-)、阳性似然比(LR+)、Youden 指数等对各指标的诊断性能进行综合评价^[2]。

2 结 果

2.1 实验室指标水平比较 由表 1 可知,RA 组与非 RA 组比较 Anti-CCP、RF 水平差异具有统计学意义,RA 组显著高于非 RA 组($P<0.05$);CRP、SR 水平差异不具有统计学意义($P>0.05$),即两组无明显差别。

表 1 RA 组与非 RA 组 4 个实验室指标水平比较

组别	Anti-CCP(U/mL)	RF(IU/mL)	CRP(mg/L)	SR(mm/h)
RA 组	252.50(346.25)	127.50(444.25)	8.36(33.50)	27.50(57.25)
非 RA 组	7.00(0.00)	20.00(0.00)	6.50(61.05)	20.00(27.00)
Z 值	-11.091	-8.758	-0.392	-1.516
P 值	0.00	0.00	0.695	0.129

2.2 ROC 曲线分析评价 综合图 1、表 2 可见 Anti-CCP、RF 诊断敏感度分别为 90.0%、74.4%,特异度分别为 94.6% 和 86.0%,曲线下面积(AUC)分别为 94.0% 和 84.0%。经统计在相应的诊断界值下,90 例 RA 患者中 Anti-CCP 阳性数为 81 例,而 RF 阳性数为 67 例,93 例非 RA 患者中 Anti-CCP 阳性数仅 5 例,而 RF 阳性数为 13 例。由表 3 可见两者阴性预测值分别为 90.7% 和 77.7%,阳性预测值分别为 94.2% 和 83.7%,阴性似然比分别为 0.1 和 0.3,阳性似然比分别为 16.7 和 5.3,Youden 指数分别为 84.6% 和 60.4%,综合分析可见两者均具有较好的敏感度和特异度,其中 Anti-CCP 各性能指标均优于 RF,说明其诊断性能更好,具有较高的诊断准确度。

另外,CRP 和 SR 两者诊断性能都较差,两者 AUC 为 51.7% 和 56.5%,其中 CRP 诊断敏感度仅为 52.2%,SR 诊断特异度仅为 50.5%,两者阴性预测值及阳性预测值均比较低,Youden 指数仅为 6.0% 和 8.3%,说明两者临床诊断价值低。

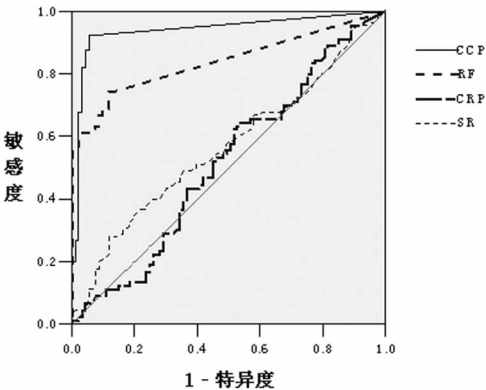


图 1 Anti-CCP、RF、CRP、SR 的 ROC 曲线

表 2 各实验室指标 ROC 曲线特征

指标	AUC(%)	诊断界值	敏感度(%)	特异度(%)
Anti-CCP	94.0	16.5 U/mL	90.0	94.6
RF	84.0	22.1 IU/mL	74.4	86.0
CRP	51.7	8.1 mg/L	52.2	53.8
SR	56.5	20.5 mm/h	57.8	50.5

表 3 各实验室指标诊断性能评价

指标	PV-(%)	PV+(%)	LR-	LR+	Youden 指数(%)
Anti-CCP	90.7	94.2	0.1	16.7	84.6
RF	77.7	83.7	0.3	5.3	60.4
CRP	54.3	52.8	0.9	1.1	6.0
SR	55.2	53.1	0.8	1.2	8.3

3 讨 论

如何对 RA 患者进行早期诊断与治疗,及早采取相关干预措施是临床研究关注的重点。2000 年,Schellekens 等研究发现 RA 相关抗体具有类似的瓜氨酸抗原决定簇,随后成功合成环瓜氨酸肽(CCP),并建立了 ELISA 的方法用于 RA 的诊断^[5-6],使得 RA 的诊断与治疗得到进一步发展。因此,2010 年的新分类标准中引入了包括抗环瓜氨酸肽抗体(Anti-CCP)在内的多个实验室指标^[7]。后续的研究报道表明,Anti-CCP 抗体对 RA 的诊断具有很高的特异性。该抗体不仅早期出现在 RA 患者血清中,甚至在临床症状出现前就可检测出^[8]。另外,抗体的滴度也与关节炎程度及损害密切相关^[9],故定量检测该抗体不仅有助于早期 RA 及类风湿因子(RF)阴性 RA 的诊断,而且有助于判断疾病预后。类风湿因子(RF)是 RA 实验室检测的传统指标,且在旧诊断标准中是唯一参考指标。其检测经济方便且易于进行,但是由于其不仅可以在 RA 以外的结缔组织病患者中出现,也可在其他非结缔组织病及部分健康老年人体内检出,使得该指标用于 RA 的诊断有一定的局限性。

本研究统计结果提示,类风湿因子(RF)诊断敏感度为 74.4%,特异性为 86%,而 Anti-CCP 抗体的敏感度达到 90.0%,特异性达到了 94.6%;通过 ROC 曲线分析提示两者曲线下面积(AUC)分别为 94.0% 和 84.0%,Youden 指数分别为 84.6% 和 60.4%,说明 Anti-CCP 抗体具有较高的诊断准确度,并且诊断性能优于 RF。目前国内许多研究报道中,Anti-CCP 抗体的检测仍采用 ELISA 检测方法,而本研究中采用了较先进的电化学发光(ECLIA)定量法检测 Anti-CCP 抗体,结果提示其具有高敏感度和高特异度,其中敏感度约 90% 高于其他研究报道的结果(42%~88%)^[10-11],说明采用 ECLIA 法进行 Anti-CCP 抗体的定量检测对于 RA 的早期诊断更具临床意义。另外,统计结果中在非 RA 组也出现了 5 例 Anti-CCP 阳性,经分析发现其中 2 例为抗体高滴度,诊断均为干燥综合征。Anti-CCP 在非 RA 疾病中的临床意义有待进一步探讨。

CRP 与 SR 均是急性期反应物,CRP 是作为一种由肝脏合成的炎症敏感标志物常常应用于临床检测和诊断,当发生炎症和组织损伤时,CRP 的水平在体内可明显升高^[12]。SR 增高多见于急、慢性炎症,如结核、结缔组织病、风湿热等,由于结缔组织病的进展与炎症的发展密切相关,故 SR(下转第 3349 页)

变异,与某些有丝分裂发生错误有关,或与基因调节及细胞分化异常有关,干扰了相邻常染色质区与精子生成和发育有关基因功能的正常发挥,从而导致精子形成障碍和不良妊娠的发生^[9]。另一种解释是 Y 长臂存在一种热休克转录因子(HSFY),这种蛋白与精子发生有关,在冷、热、缺氧等应激状态下,Y 染色体结构异染色质的 HSFY 转录活性被激活,干扰了精子正常发育过程^[10]。

本资料中性染色体畸变组血清 FSH、LH 水平和无精子症发生率显著高于常染色体组($P<0.05$),血清 T 水平显著低于常染色体畸变组($P<0.05$),8 例患者均表现为 FSH、LH 升高和 T 降低,7 例为无精子症,1 例为少精子症。值得关注的是 3 例患者具有相同的核型 47, XYY, 2 例表现为无精子症,其 FSH 值均大于 45 IU/L, LH 值大于 15 IU/L, $T<9$ nmol/L, 1 例表现为少精子症,其血清 FSH 为 12.0 IU/L, LH: 4.1 IU/L, T 为 13.5 nmol/L。由此可见,性染色体畸变伴随着生殖激素的异常和不同程度的生精功能障碍,血清 FSH 水平越高, T 水平越低,无精子症和染色体异常的可能性越大。形成上述结果可能的原因是多余的 X 或 Y 染色体基因对睾丸有不利的影响, 2 个 X 或 Y 与 Y 组合后,抑制 Y 染色体的正常功能,引起性腺发育不良或曲细精管玻璃样变性和间质细胞变性和功能障碍,导致血清 FSH 升高, T 降低, LH 负反馈性升高。

参考文献

[1] Schuhz N, Hamra FK, Garbers DL. A multitude of genes expressed solely in meiotic or postmeiotic spermatogenic cells offers

a myriad of contraceptive targets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(21): 12201-12206.

[2] 刘丽丽, 王朝祥, 孙晓玲, 等. 染色体变异与生殖异常的关系[J]. 生殖医学杂志, 2010, 19(2): 139-141.

[3] 张璘, 任梅宏, 张晓红. 276 例染色体多态性引起生殖异常分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(1): 103-104.

[4] 章炎铃, 毛路彩. 男性不育患者染色体核型与精液检查结果分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(21): 1692-1696.

[5] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen[M]. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2010.

[6] 杨元, 张思仲. Y 染色体变异与男性不育[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(3): 276-281.

[7] 于颖. 常见的 Y 染色体异常及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(1): 152-153.

[8] Yakin K, Balaban B, Urman B. Is there a possible correlation between chromosomal variants and spermatogenesis? [J]. Int J Urol, 2005, 12(11): 984-989.

[9] Krausz C, Quintana-Murci L, Forti G. Y chromosome polymorphisms in medicine[J]. Ann Med, 2004, 36(8): 573-583.

[10] Tessari A, Salata E, Ferlin A, et al. Characterization of HSFY, a novel gene on the Y chromosome with a possible role in human spermatogenesis[J]. Mol Hum Reprod, 2004, 10(4): 253-258.

(收稿日期: 2014-03-21)

(上接第 3346 页)

是重要的辅助参考指标。本统计结果表明, CRP 和 SR 两者指标不具有临床诊断价值, 不能单独用于 RA 的诊断, 但是由于两者与炎症的发展的密切相关性, 可为 RA 的诊断提供重要辅助参考。

目前联合多个检测指标, 以提高敏感度或特异性成为诊断 RA 的新趋势。临床工作中对疑似患者应首选定量检测 Anti-CCP 抗体, 有条件时联合检测多个指标为临床医生进行更加科学的诊断与治疗提供参考。

参考文献

[1] Allaire S, Wolfe F, Niu J, et al. Contemporary prevalence and incidence of work disability associated with rheumatoid arthritis in the US[J]. Arthritis Rheum, 2008, 59(4): 474-480.

[2] 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.

[3] Polido-Pereira J, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: what is refractory disease and how to manage it? [J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(11): 707-713.

[4] 杨有业. 临床检验方法学评价[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 340-361.

[5] Schellekens GA, De Jong BA, Van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies[J]. J Clin Invest, 1998, 101(2): 273-281.

[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(2): 155-163.

[7] 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(24): 2582-2591.

[8] Jorgensen KT, Wiik A, Pedersen M, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(6): 860-866.

[9] Papadopoulos NG, Tsiaousis GZ, Pavlitou-Tsiontsi A, et al. Does the presence of anti-CCP autoantibodies and their serum levels influence the severity and activity in rheumatoid arthritis patients? [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2008, 34(1): 11-15.

[10] Vander Cruyssen B, Peene I, Cantaert T, et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: specificity and relation with rheumatoid factor[J]. Autoimmun Rev, 2005, 7(4): 468-474.

[11] Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta, 2007, 386(1/2): 76-81.

[12] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. [J]. J Clin Invest, 2003, 111(12): 1805-1812.

(收稿日期: 2014-04-27)