

## • 论 著 •

# 4 项血清学指标联合检测在类风湿关节炎中的诊断价值

张 彬, 苏建蓉<sup>△</sup>

(绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000)

**摘要:**目的 探讨抗环瓜氨酸肽抗体(抗-CCP 抗体)、类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)及红细胞沉降率(ESR)联合检测在诊断类风湿关节炎(RA)的临床价值。方法 回顾性分析 2013 年 3 月至 2014 年 8 月该院 290 例 RA 患者(RA 组)、286 例非 RA 的自身免疫疾病患者(非 RA 组)及 150 例体检健康者(对照组)的 4 项血清学指标检测结果。结果 4 项血清学指标在 3 组间、在 RA 组与非 RA 组间、RA 组与对照组间差异均有统计学意义( $P=0.000$ )；在非 RA 组与对照组间抗-CCP 抗体差异有统计学意义( $P=0.013$ )，而其余 3 项指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。抗-CCP 抗体与 RF 联合检测，抗-CCP 抗体、RF 及 CRP 联合检测，抗-CCP 抗体、RF 及 ESR 联合检测，抗-CCP 抗体、RF、CRP 及 ESR 联合检测对 RA 诊断的灵敏度比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )，特异度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。抗-CCP 抗体、RF、CRP 和 ESR 的受试者工作特征(ROC)曲线下面积分别为 0.873、0.893、0.678 和 0.747。结论 抗-CCP 抗体和 RF 联合检测具有较好的特异度和灵敏度，有助于 RA 的临床诊断，再结合 CRP 和 ESR 的检测结果，可提高 RA 的检出率。

**关键词:**类风湿关节炎； 抗环瓜氨酸肽抗体； 类风湿因子； C 反应蛋白； 红细胞沉降率

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.13.036

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)13-1886-03

## Diagnostic value of combined detection of four serum indicators in patients with rheumatoid arthritis

Zhang Bin, Su Jianrong<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibody(anti-CCP antibody), rheumatoid factor(RF), C-reactive protein(CRP) and erythrocyte sedimentation rate(ESR) in the diagnosis of rheumatoid arthritis(RA). **Methods** The detection results of the four serum indicators of 290 cases of patients with RA(RA group), 286 cases of patients with non-RA autoimmune diseases(non-RA group) and 150 cases of healthy individuals(control group), from March 2013 to August 2014 in this hospital, were retrospectively analysed. **Results** The serum levels of the four indicators have significant differences among the three groups, between the RA group and non-RA group, and between the RA group and control group( $P=0.000$ ). Between non-RA group and control group, there was significant difference of serum levels of anti-CCP antibodies( $P=0.013$ ), while the other three serum indicators had no significant differences ( $P>0.05$ ). The sensitivity of combined detection of anti-CCP antibody and RF, combined detection of anti-CCP antibody, RF and CRP, combined detection of anti-CCP antibody, RF and ESR, and combined detection of anti-CCP antibody, RF, CRP and ESR for RA diagnosis have statistically significant differences ( $P<0.05$ ), while there was no statistically significant differences of specificity ( $P>0.05$ ). The area under a receiver operating characteristic (ROC) curve of anti-CCP antibody, RF, CRP and ESR were 0.873, 0.893, 0.678 and 0.747, respectively. **Conclusion** Combined detection of anti-CCP antibody and RF has good specificity and sensitivity, which could improve the clinical diagnosis of RA. Combined detection of CRP and ESR could improve the detection rate of RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis； anti-cyclic citrullinated peptide antibody； rheumatoid factor； C-reactive protein； erythrocyte sedimentation rate

类风湿关节炎(RA)是一种以慢性对称性多发性关节炎为主要临床表现的常见高致畸性弥漫性自身免疫疾病, 好发于女性, 其病情高度易变且不可预知, 致病机制也尚未阐明, 目前, 我国 RA 的发病率为 0.32%~0.36%<sup>[1]</sup>。1987 年, 美国风湿病学会(ACR)提出的诊断 RA 的标准主要依靠临床表现、X 射线检查及类风湿因子的检测<sup>[2]</sup>, 但符合 ACR 诊断标准的 RA 患者常已经出现骨关节的破坏, 不利于临床早期控制和延缓病变发展。因此, 寻求灵敏度好、特异度高的指标用于 RA 的早期诊断已成为近年来国内外学者的研究热点。本文通过对抗环瓜氨酸肽抗体(抗-CCP 抗体)和类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)的检测, 旨在探讨这 4 项血清学指标对 RA 临床诊断的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料 RA 组: 2013 年 3 月至 2014 年 8 月本院门诊

和住院的确诊 RA 患者 290 例, 男 89 例, 女 201 例; 年龄 15~80 岁, 平均(51.7±11.9)岁; 所有患者均符合中华医学会风湿病学分会于 2010 年提出的 RA 诊断新标准<sup>[3]</sup>。非 RA 组: 同期本院门诊和住院非 RA 的自身免疫疾病患者 286 例, 男 95 例, 女 191 例; 年龄 16~90 岁, 平均(51.8±15.1)岁; 其中骨关节炎患者 209 例, 系统性红斑狼疮 11 例, 强直性脊柱炎 13 例, 干燥综合征 10 例, 系统性硬化症 5 例, 混合性结缔组织病 7 例, 多发性肌炎 4 例, 痛风性关节炎 27 例, 以上疾病的诊断均符合相应的临床诊断标准。对照组: 同期本院体检健康者 150 例, 男 54 例, 女 96 例; 年龄 15~83 岁, 平均(51.5±13.3)岁, 均排除各种自身免疫性疾病。3 组年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 检测方法 采用德国罗氏 Cobas e411 全自动电化学

发光分析仪(电化学发光-IgG 捕获法)检测抗-CCP 抗体,以大于 17 U/mL 为阳性;采用德国西门子 BN ProSpec 全自动特定蛋白分析仪(颗粒增强免疫散射比浊法)检测 RF 和 CRP,RF>20 IU/mL 为阳性,CRP>5 mg/L 为阳性;采用意大利 Diesse 公司 Ves-matic20 型全自动动态红细胞沉降率分析仪(红外感应器)检测 ESR,男性以 ESR>15 mm/h 为阳性,女性以 ESR>20 mm/h 为阳性。

**1.2.2 观察指标** 计算各项指标对 RA 诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比及受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 Dunnett's T3 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;AUC 的比较采用 Z 检验; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 3 组 4 项血清学指标水平比较** 3 组血清抗-CCP 抗体、RF、CRP 及 ESR 比较差异均有统计学意义( $P=0.000$ )。4 项血清学指标水平组间多重比较显示:RA 组与非 RA 组、RA 组与对照组差异均有统计学意义( $P=0.000$ );非 RA 组与对照组血清抗-CCP 抗体水平比较差异有统计学意义( $P=0.013$ ),其余 3 项指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组 4 项血清学指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	抗-CCP 抗体 (U/mL)	RF (IU/mL)	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)
RA 组	290	7245.0±16659.1	317.2±494.2	33.8±43.2	39.2±33.7
非 RA 组	286	545.2±3172.7* <sup>#</sup>	25.9±157.4*	16.8±31.0*	17.0±24.2*
对照组	150	7.8±6.0*	10.6±3.4*	13.5±23.6*	18.3±21.8*
F		36.046	71.416	23.527	52.865
P		0.000	0.000	0.000	0.000

\*:  $P<0.05$ , 与 RA 组比较; #:  $P<0.05$ , 与对照组比较。

**2.2 4 项血清学指标的诊断效能** 各指标单独检测时,抗-CCP 抗体诊断 RA 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比均最高,阴性似然比最低。抗-CCP 抗体和 RF 联合检测,抗-CCP 抗体、RF 和 CRP 联合检测,抗-CCP 抗体、RF 和 ESR 联合检测,以及 4 项血清学指标联合检测时对 RA 诊断的灵敏度比较差异有统计学意义( $\chi^2=34.8, P<0.05$ ),而特异度比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.678, P>0.05$ )。见表 3。

表 2 4 项血清学指标对 RA 的诊断效能

检测指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预 测值(%)	阴性预 测值(%)	阳性 似然比	阴性 似然比
抗-CCP 抗体	79.0	94.5	90.5	87.1	14.4	0.2
RF	77.6	93.8	89.3	86.3	12.5	0.2
CRP	69.0	61.9	54.6	75.0	1.8	0.5
ESR	65.9	73.9	62.6	76.5	2.5	0.5
抗-CCP 抗体 + RF	69.0	97.9	95.7	82.6	32.9	0.3
抗-CCP 抗体 + RF+CRP	51.7	98.2	94.9	75.4	28.7	0.5
抗-CCP 抗体 + RF+ESR	52.1	98.4	95.6	75.5	32.6	0.5
抗-CCP 抗体 + RF + CRP	45.9	98.6	95.7	73.3	32.8	0.5
+ ESR						

**2.3 4 项血清学指标的 ROC 曲线** 抗-CCP 抗体的 AUC 为 0.873,95% 置信区间(CI)为(0.844,0.903);RF 的 AUC 为 0.893,95% CI 为(0.865,0.920);CRP 的 AUC 为 0.678,95% CI 为(0.637,0.719);ESR 的 AUC 为 0.747,95% CI 为(0.711,0.783)。由 ROC 曲线分析可知,抗-CCP 抗体对筛检 RA 的最佳临界点为 13.30 U/mL;RF 对筛检 RA 的最佳临界点为 12.70 IU/mL。见图 1。

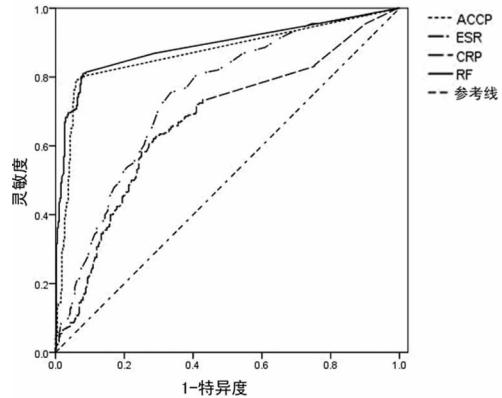


图 1 4 项血清学指标的 ROC 曲线

## 3 讨 论

RA 是一种病因未明的慢性、以炎性滑膜炎为主的系统性疾病,其病理表现主要为滑膜内细胞增生,间质大量炎性细胞浸润,以及微血管的新生、血管翳的形成及软骨和骨组织的破坏等。为了更好地规范我国 RA 的诊断和治疗,2010 年中华医学会风湿病学分会结合 2009 年 ACR 与欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出的新的 RA 诊断分类和评分系统,对 RA 的诊断标准进行了重新界定,将老三项(RF、ESR、抗链球菌溶血素 O)<sup>[2]</sup>改为新四项(抗-CCP 抗体、RF、CRP、ESR)<sup>[3]</sup>,该举措在 RA 的诊断与鉴别诊断中作用显著。

RF 是 RA 在感染、创伤等诱因下体内 IgG 分子发生变性,刺激机体产生抗变性 IgG 的自身抗体,是临床应用于诊断 RA 的常见血清学指标。抗-CCP 抗体是 2000 年荷兰学者 Schellekens 等<sup>[4]</sup>首次报道将人工合成的 CCP 作为抗原所检测的 RA 患者血清中的一种抗体。CRP 是一种能与肺炎链球菌多糖体反应形成复合物的急性时相反应蛋白,它与 ESR 一同作为炎性指标用于辅助 RA 的诊断。本研究结果显示,这 4 项血清学指标在 RA 组与非 RA 组、RA 组与对照组差异均有统计学意义( $P=0.000$ ),说明 RA 组中抗-CCP 抗体、RF、CRP 和 ESR 水平升高较非 RA 组、对照组明显,可用作 RA 与其他疾病的鉴别诊断;抗-CCP 抗体在 RA 组与非 RA 组、非 RA 组与对照组差异有统计学意义( $P=0.000, P=0.013$ ),说明抗-CCP 抗体水平在非 RA 的自身免疫性疾病中也可以升高,但升高幅度没有 RA 患者明显,而其余 3 项指标非 RA 组与对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

本研究发现,抗-CCP 抗体对 RA 诊断的灵敏度为 79.0%,特异度为 94.5%,这与 Pruijn 等<sup>[5]</sup>统计的 2002~2009 年公开发表的 100 多篇研究论文得出的抗-CCP 抗体的灵敏度和特异度平均值 71.6% 和 95.3% 相近,说明抗-CCP 抗体是一项较好的 RA 标志物。本研究中 RF 对 RA 诊断的灵敏度为 77.6%,特异度为 93.8%,与抗-CCP 抗体的灵敏度与特异度比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。研究还发现,单独检测 CRP 或 ESR 对诊断 RA 的灵敏度和特异度均较低,抗-CCP 抗体和 RF 联合检测,抗-CCP 抗体、RF 及 CRP 联合检测,抗-CCP 抗体、RF 及 ESR 联合检测,以及抗-CCP 抗体、RF、(下转第 1890 页)

时间长,以及侵入性操作增多有很大关系。

233 株病原菌以革兰阴性杆菌为主,占 74.68%,与卜黎红等<sup>[3]</sup>报道的结果相近,排在前 3 位的革兰阴性杆菌依次是大肠埃希菌 106 株(45.49%),肺炎克雷伯菌 32 株(13.73%),铜绿假单胞菌 10 株(4.29%);大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌成为血流感染的主要病原菌。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌易产生 ESBLs,是临幊上 ESBLs 菌株增高的原因之一。ESBLs 是由质粒介导的能水解青霉素类、头孢菌素类、氨曲南等抗菌药物的  $\beta$ -内酰胺酶,建议临幊选择含  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的复方抗菌药物和碳青霉烯类药物。该院大肠埃希菌产 ESBLs 菌株检出率为 35.85%,肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株检出率为 28.13%。这与本院近年来三代头孢菌素等  $\beta$ -内酰胺类药物的广泛使用有很大的关系。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美洛培南的敏感率均为 100.0%,对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦和阿米卡星的耐药率均低于 10%,可用作经验治疗。大肠埃希菌对氨苄西林、复方磺胺甲噁唑、哌拉西林和氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率均大于 55%。肺炎克雷伯菌除了对氨苄西林的耐药率为 100.0%,对其他抗菌药物耐药率均低于 30%。铜绿假单胞菌主要分离自脑三科、呼吸科、重症医学科,具有多重药耐药性,对阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、复方磺胺甲噁唑、头孢噻肟的耐药率均为 100.0%,对其他药物的耐药率低于 30%。

233 株病原菌中革兰阳性球菌 57 株,占 24.46%,以凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌居多,与叶满等<sup>[4]</sup>报道类似,MRCNS 和 MRSA 检出率分别为 84.2%、40.0%。凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌对青霉素、红霉素、克林霉素的耐药率均不低于 80%,对喹奴普汀/达夫普汀、万古霉素、替考拉宁的敏感率均为 100.0%。虽然金黄色葡萄球菌对万古霉素的敏感率为 100.0%,但是万古霉素的最小抑菌浓度

(MIC)有所上升,达到敏感的上限。MRCNS 对抗菌药物的耐药性高于 MRSA。凝固酶阴性葡萄球菌引起的医院感染也应引起重视,其中主要是表皮葡萄球菌,多数分布在儿一科。表皮葡萄球菌既是引起医院感染败血症的常见菌,也是血培养中最常见的污染菌<sup>[5]</sup>,因它定居在人体皮肤表面,易造成污染,应当综合临床和实验室的资料判定是否为污染,避免抗菌药物的不必要使用,特别是万古霉素;另外它可以产生大量的细胞间脂多糖黏附素与细胞外黏液样物质,可通过不同途径吸附在导管表面,引起导管感染。抗菌药物的过多使用、介入性医疗的发展,已成为儿科败血症,尤其是新生儿、早产儿败血症的常见原因。

综上所述,血培养中的病原菌呈现多样性,分离菌株有助于患者的诊断和治疗,临床医师应掌握本院病原菌耐药情况,增加无菌体液送检量,规范标本采集,根据病原菌检查和药敏试验结果用药,以降低死亡率。

## 参考文献

- [1] 张曼,卢少华. 750 份血液细菌培养及耐药性分析[J]. 中国卫生产业,2014,12(3):43-44.
- [2] 张献. 2050 例血培养结果及耐药性分析结果报道[J]. 广西中医学院学报,2009,12(2):35-36.
- [3] 卜黎红,朱以军,徐瑞龙,等. 综合性医院 6 年血培养病原菌分布及耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(14):2137-2140.
- [4] 叶满,文晓君,卢美群,等. 连续 3 年血液细菌培养及药敏分析[J]. 检验医学与临床,2010,7(16):1672-1673.
- [5] 陈益明,韦云龙,曹春来,等. 新生儿血液细菌培养结果及耐药性[J]. 中国卫生检验杂志,2011,21(3):678-680.

(收稿日期:2015-05-10)

(上接第 1887 页)

CRP 及 ESR 联合检测对 RA 诊断的灵敏度差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),而特异度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。故临幊上通常采用 RF 和抗-CCP 抗体联合检测模式,达到理想的特异度和灵敏度,以减少误诊率和漏诊率,CRP 和 ESR 则作为辅助诊断指标,从而提高了 RA 的诊断效率。

本研究经过 ROC 曲线分析得,抗-CCP 抗体、RF、CRP 和 ESR 的 AUC 分别为 0.873、0.893、0.678 和 0.747。这 4 项血清学指标的 AUC 两两比较,除抗-CCP 抗体与 RF 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),其余均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),说明抗-CCP 抗体与 RF 对 RA 诊断的准确度均较 CRP 与 ESR 高,故临幊上一般将抗-CCP 抗体与 RF 作为特异性诊断指标用于 RA 的临幊诊断。由 ROC 曲线分析可知,抗-CCP 抗体对筛检 RA 的最佳临界点为 13.30 U/mL,此时灵敏度为 79.3%,特异度为 94.5%;RF 对筛检 RA 的最佳临界点为 12.70 IU/mL,此时灵敏度为 81.0%,特异度为 92.9%;这与许多文献报道的 RF 灵敏度大于抗-CCP 抗体,特异度小于抗-CCP 抗体的结论相一致<sup>[6-8]</sup>。但在实际工作中,对临界点的确定还应结合筛检目的及受试者的患病率进行综合分析。

综上所述,抗-CCP 抗体和 RF 联合检测较单一检测方法的特异度、准确度均有所提高,有助于提高 RA 的临幊诊断,再结合 CRP 和 ESR 检测结果,可提高 RA 的检出率,减少漏诊或误诊,具有一定的临幊实用价值和广阔的应用前景。

## 参考文献

- [1] 赵灿,王洋洋,潘富伟,等. 类风湿关节炎早期诊断实验室指标研究综述[J]. 风湿病与关节炎,2012,1(4):56-59.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(4):265-270.
- [3] 张卓莉. 类风湿关节炎新的分类标准诞生[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(3):212-214.
- [4] Schellekens GA, Visser H, De Jong RA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(1):155-164.
- [5] Pruijn GJ, Wiik A, van Venrooij WJ. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(1):203.
- [6] 任春锋,王青霞,李兴武. 类风湿关节炎患者抗 CCP 抗体检测及其他实验室指标的关系[J]. 山东医药,2010,50(24):71-73.
- [7] 黄健. 联合检测抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子在类风湿关节炎中的诊断价值[J]. 中外健康文摘,2013,10(17):403.
- [8] Lee AN, Beck CE, Hall M, et al. Rheumatoid factor and anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review[J]. Clin Lab Sci, 2008, 21(1):15-18.

(收稿日期:2015-04-15)