

• 论 著 •

探讨抗 CCP 抗体与 RF 联合检测在类风湿关节炎中的临床意义^{*}匡 红,周琳瑶,刘书蓉,袁 璐,曾 琳,裴 莉,贾淑芳,蔡 荣,熊 露,赵 燕,呼永河[△]

(1. 中国人民解放军第四五二医院检验科,四川成都 610021;2. 成都军区总医院,四川成都 610083)

摘要:目的 探讨抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体和类风湿因子(RF)联合检测对类风湿性关节炎(RA)的临床意义。方法 对 55 例 RA 患者及 52 例非 RA 患者进行抗 CCP 抗体和 RF 的测定,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清抗 CCP 抗体,用免疫比浊法定量检测 RF。结果 在 RA 组检出抗 CCP 抗体和 RF 阳性率明显高于非 RA 组,RF 联合抗 CCP 抗体用于疑似 RA 和确诊为 RA 检测的阳性率分别为 34.6% 和 63.6%;RF 单独检测用于疑似 RA 和确诊 1 年以上的 RA 检测的阳性率分别为 21.2% 和 45.5%;而单独将抗 CCP 抗体用于检测两组病例的阳性率分别为 26.9% 和 47.2%。结论 抗 CCP 抗体是类风湿的特异性诊断指标,与 RF 联合检测有助于提高 RA 临床诊断效能。

关键词:抗环瓜氨酸肽抗体; 类风湿因子; 类风湿性关节炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.09.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)09-1191-02

Study on clinical significance of combined detection of anti-CCP antibody and RF in rheumatoid arthritis^{*}

Kuang Hong, Zhou Linyao, Liu Shurong, Yuan Lu, Zeng Lin,

Pei Li, Jia Shufang, Cai Rong, Xiong Lu, Zhao Yan, Hu Yonghe[△]

(1. Department of Clinical Laboratory, 452 Hospital of PLA, Chengdu, Sichuan 610021, China;

2. General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu, Sichuan 610083, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of combined detection of anti-cyclic citrullinated peptide(anti-CCP) antibody and RF in rheumatoid arthritis(RA). **Methods** Anti-CCP antibody and RF in 55 cases of RA and 52 cases of non-RA were detected by ELISA and the immune turbidimetry respectively. **Results** The positive rate of anti-CCP antibody and RF in the RA group was significantly higher than that in the non-RA group; the positive rates of combined detection of anti-CCP antibody and RF were 34.6% in suspected RA and 63.6% in diagnosed RA respectively; the positive rates of single RF detection were 21.2% in suspected RA and 45.5% in diagnosed RA more than 1 year respectively; the positive rates of single anti-CCP antibody detection for these two groups were 26.9% and 47.2% respectively. **Conclusion** Anti-CCP antibody is a specific indicator in the diagnosis of RA, its combined detection with RF could conduce to improve the clinical diagnosis of RA.

Key words: anti-cyclic citrullinated peptide antibody; rheumatoid factor; rheumatoid arthritis

类风湿性关节炎(RA)是关节滑膜及其周围的组织发炎,而且关节本身充满渗出液和白细胞,临床表现为关节肿胀、疼痛和僵硬,并且症状会出现于全身多个关节^[1]。它是一种广泛且顽固的慢性疾病^[2],病情轻微时仅感到局部关节僵硬疼痛,严重时则会引起全身的关节肿胀疼痛及毁坏变形,甚至无法活动造成残障,特别值得注意的是,RA 是一种系统性疾病,不仅仅侵犯多个关节,而且涉及眼、皮肤、肾脏、血液系统、肺脏、神经、心脏等多种重要器官。故应提倡发现症状早期诊断,及时积极治疗,以防致残,甚至影响寿命。诊断 RA 的指标中类风湿因子(RF)的敏感度极高,但缺乏特异性^[3],不利于早期诊断,而抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体对 RA 具有较高的特异度,且优于 RF,可以与 RF 联合检测,提高 RA 的诊断率。本研究旨在通过检测 55 例 RA 患者和 52 例疑似 RA 患者的抗 CCP 抗体和类风湿因子(RF)水平,探讨它们单独或联合使用诊断 RA 的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2012 年 5 月至 2013 年 3 月就诊的疑似 RA 患者 52 例(非 RA 组),其中男 28 例,女 24 例,平均年龄 55.6 岁;RA 组患者 55 例,其中男 24 例,女 31 例,平均年

龄 56.1 岁,RA 组患者均符合 1987 年美国风湿病协会(ACR)修订的 RA 诊断标准。

1.2 仪器与试剂 抗 CCP 抗体采用酶联免疫吸附试验(ELISA),利用体外定量检测人血清或血浆中抗 CCP 抗体,试剂由德国欧蒙公司生产提供,并严格按说明书进行操作。酶标仪 450 nm 波长进行比色,结果小于 5 IU/mL 为阴性。RF 测定方法为免疫比浊法,利用生化分析仪奥林巴斯 AU2700 进行检测,试剂由新成生物科技有限责任公司生产提供,完全按说明书进行操作,其原理为微粒子增强免疫比浊法,样品中抗人变性 IgG 自身抗体与包被有人 γ-球蛋白的胶乳微粒在液相中相遇,立即形成不溶性抗原-抗体复合物,并产生一定的浊度。浊度高低反映样品中抗人变性 IgG 自身抗体的含量,通过与同样处理的校准品比较,即可计算出样品中 RF 的含量,同时收集患者全血标本检测红细胞沉降率(ESR)。

1.3 方法 对 55 例 RA 患者及 52 例疑似 RA 患者进行抗 CCP 抗体和 RF 的测定,用 ELISA 检测血清抗 CCP 抗体,用免疫比浊法定量检测 RF。

1.4 统计学处理 所有资料采用 SPSS19.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分

* 基金项目:四川省卫生厅课题(110485,120399)。 作者简介:匡红,医学硕士,主管技师,主要从事分子生物、基因芯片及生物材料方面的研究。 △ 通讯作者, E-mail: huyonghe@vip.126.com。

率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清中抗 CCP 抗体和 RF 的阳性率 抗 CCP 抗体和 RF 联合检测在 RA 组和非 RA 组的阳性率均高于抗 CCP 抗体、RF 单独检测,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 血清中抗 CCP 抗体和 RF 的阳性率(%)

| 组别 | n | 抗 CCP 抗体 | RF | 抗 CCP 抗体+RF |
|--------|----|----------|------|-------------|
| RA 组 | 55 | 47.2 | 45.5 | 63.6 |
| 非 RA 组 | 52 | 26.9 | 21.2 | 34.6 |

2.2 血液 ESR 结果在 RA 组与非 RA 组之间的结果比较 ESR 检测结果 RA 组与非 RA 组结果比较,差异有统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 血液 ESR 结果在 RA 组与非 RA 组之间的结果比较(%, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 男性 | 女性 | 阳性率 |
|--------|----|------------|------------|------|
| RA 组 | 55 | 36.4 ± 8.1 | 32.1 ± 7.4 | 98.5 |
| 非 RA 组 | 52 | 33.5 ± 9.4 | 29.5 ± 8.6 | 95.6 |

3 讨 论

RA 是一种常见的主要累及周围关节的多系统、炎性、致畸性的自身免疫性疾病,在全世界约有 1% 的人患有此病。其特点是以关节滑膜炎为特征的慢性全身性炎性反应,滑膜炎持久、反复发作,导致关节内软骨和骨质破坏,关节功能障碍,终致残废,倘若不能及时诊治将会引起较为严重的关节畸形,甚至危及生命。目前,RA 诊断主要依靠临床症状、血清学指标及 X 线片改变 3 种方法^[4],但是由于这些诊断的指标改变发生在疾病形成后,因此若按照此标准进行诊断,患者往往已经出现骨关节破坏,显然已经丧失最好的诊疗时机,所以上述诊断指标的诊断价值对于临床的帮助稍显不足。临床疾病中的大多数疾病早期诊断、早期积极地给予药物缓解病情,减少疾病对身体的损伤已经是一种共识,因此对于 RA 患者也不例外,早期治疗可以延缓骨关节的破坏并改善预后。所以,早期诊断一直是各国学者关注的问题。

有研究表明,RF 与 RA 的临床表现和关节损伤程度密切相关,是损伤指标中最强有力的预后因子。RF 是抗 IgG 分子 Fc 片段的自身抗体^[5],按免疫球蛋白类型可分为 IgM 型、IgG 型和 IgA 型等。70% 的 RA 患者血液中可检测此种抗体,但 RF 阳性也出现在系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、慢性肺结核、恶性肿瘤等其他疾病^[6],并且在健康人尤其是高龄人群可有 5% 的阳性率,因此其特异度不高,RF 阳性不能作为诊断 RA 的血清学标志物,不能及时帮助临床诊断 RF。因此,在现阶段寻找出一种对诊断 RA 有较高临床价值的指标显得越来越迫切。

瓜氨酸是由转录后精氨酸残基酶修饰而成的一种少数氨基酸^[7],是一种存在于人体少数蛋白质上(丝集蛋白、中间丝集蛋白)的氨基酸。此类蛋白质大多位于人脑黏膜细胞内角质透明蛋白颗粒上,在细胞分化时由蛋白酶酶切成一些丝集蛋白的亚单位。在这过程中,蛋白质发生脱磷酸化,一些精氨酸在精

氨肽酶作用下转化为瓜氨酸,刺激机体产生抗瓜氨酸抗体,因此抗 CCP 抗体对 RA 的诊断有了一定的临床基础。在 2000 年 Schellekens^[8] 将一条由 19 个氨基酸合成 CCP,以 CCP 为基质建立 ELISA 试验方法^[9],检测 RA 患者血清中的抗 CCP 抗体,并且在试验过程中,该研究者还发现抗 CCP 抗体的出现时间较 RF 要早,对于 RA 的早期发现、早期诊断有很高的帮助,得出的结论是 ELISA 方法检测抗 CCP 抗体的灵敏度和特异度与单纯检测 RF 相比有明显的提高。

ESR 在炎性风湿病(变态反应性结缔组织炎症)、结核病、急性细菌性感染所致的炎症及恶性肿瘤时,由于血液物质病理性改变会升高,虽然其在众多疾病临床表现中皆有升高,但是在判断单独某一疾病时仍可作为筛选指标。

本研究中,RF 联合抗 CCP 抗体用于疑似 RA 和确诊 RA 患者检测的阳性率分别为 34.6% 和 63.6%;RF 单独检测用于疑似 RA 和确诊 1 年以上的 RA 检测的阳性率分别为 21.2% 和 45.5%;而单独将抗 CCP 抗体用于检测,两组病例的阳性率分别为 26.9% 和 47.2%,RF 及抗 CCP 抗体联合检测用于疑似 RA 和确诊 RA 检测的阳性率明显高于两者单独检测($P < 0.05$),ESR 检测中差异无统计学意义($P > 0.05$)。RF 长久以来在 RA 诊断中都作为一个必筛项目,尽管其诊断特异度不高,但是仍然可以反映出一个关节结缔组织的病变;同时抗 CCP 抗体在 RA 疾病发生、发展过程中较早发生量的改变,诊断特异度较 RF 要高。因此若将二者同时检测,可以大大地提高 RA 的临床诊断率。本次研究结果也证实了两者联合检测的方法对于 RA 的诊断效果较好,阳性预测值较高,可以对患者的治疗恢复程度及预后进行临床评估。

参 考 文 献

- [1] 刘学政,张家均,雷选斌. CCP 与 AKA 联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8): 987-988.
- [2] 周明权. RF 及抗 CCP 联合检测用于类风湿关节炎的早期诊断分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24): 3048-3049.
- [3] 王希平,梁顺容,叶丽燕,等. 抗 CCP 抗体、RF、CRP、ESR 在类风湿关节炎诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(17): 2067-2068.
- [4] 邹旭美,陆焱,胡志刚. 抗-CCP 诊断类风湿关节炎的临床应用分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 120-121.
- [5] 杨辛,吴颖稚,张庆五. 类风湿关节炎患者抗 CCP 抗体、抗可提取核抗原抗体谱检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(19): 2409-2410.
- [6] 刘影,龙琴,肖亚雄,等. 血清抗-CCP 和 RF 联合检测在类风湿关节炎诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(6): 730-731.
- [7] 刘其爱,马小燕,张弘. 联合检测抗 CCP 抗体和 RF 在类风湿关节炎中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 421-422.
- [8] 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(1): 155-163.
- [9] 刘斌,刘春霞,张虹. 探讨 CCP-Ab、AKA、RF 在类风湿关节炎中的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(16): 1839-1840.

(收稿日期:2015-01-15)