

• 论 著 •

RF、抗 CCP 抗体、GPI 和抗 RA33 抗体联合检测在 类风湿关节炎中的临床意义*

戴 卉¹, 吴爱武^{2△}

(1. 广州医科大学附属广州市第一人民医院检验科 510180; 2. 广州医科大学金域检验学院 510182)

摘要:目的 通过联合检测类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸(CCP)抗体、葡萄糖-6-磷酸酶(GPI)和抗 RA33 抗体,探讨其在类风湿关节炎(RA)中的诊断意义。**方法** 选取确诊的 RA 患者 126 例(RA 组),其他自身免疫病患者 60 例(自免组)及体检健康人群 60 例(对照组)作为研究对象。分析单独和联合检测 RF、抗 CCP 抗体、GPI 和抗 RA33 抗体在 RA 诊断中的作用。**结果** RA 组 4 项指标与对照组比较均升高,差异有统计学意义($P<0.05$);自免组 RF 与对照组比较也升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。RA 组 4 项指标与自免组比较均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。RF 对 RA 的敏感度和特异度为 77.77%和 63.33%;抗 CCP 抗体对 RA 的敏感度和特异度为 69.04%和 95.00%;GPI 对 RA 的敏感度和特异度为 25.40%和 100.00%;抗 RA33 抗体对 RA 的敏感度和特异度为 27.77%和 99.16%。联合检测两项,特异度由原来的 63.33%增加到 85.00%,联合 3 个指标,特异度就增加到了 93.33%,联合 4 项指标,特异度高达 100.00%。**结论** RF、抗 CCP 抗体、GPI 和抗 RA33 抗体 4 项指标联合用于 RA 诊断,其敏感度和特异度都有了很大的提高,具有临床意义。

关键词: 类风湿关节炎; 类风湿因子; 抗环瓜氨酸抗体; 葡萄糖-6-磷酸酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)03-0302-03

Clinical significance of combined detection of RF, anti-CCP antibody, GPI and anti-RA33 antibody in rheumatoid arthritis*

DAI Hui¹, WU Aiwu^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510180, China; 2. KingMed School of Life Sciences, Guangdong Medical University, Guangzhou, Guangdong 510182, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic significance of combined detection of rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated antibody (anti-CCP antibody), glucose-6-phosphatase (GPI) and anti-RA33 antibody in rheumatoid arthritis (RA). **Methods** One hundred and twenty-six patients with RA, 60 patients with other autoimmune diseases and 60 healthy subjects undergoing physical examination were selected as the research subjects. The singled detection of RF, anti-CCP antibody, GPI and anti-RA33 antibody, and their combined detection were used to analyze their roles in RA diagnosis. **Results** Compared with the healthy control group, the four indexes in the RA group were increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$), the RF level in the autoimmune diseases group was increased compared with the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the the autoimmune diseases group, the four indexes in the RA group were increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of RF to RA were 77.77% and 63.33%; the sensitivity and specificity of anti-CCP antibody to RA were 69.04% and 95.00%; the sensitivity and specificity of GPI antibody to RA were 25.40% and 100.00%; the sensitivity and specificity of anti-RA33 antibody were 27.77% and 99.16%, respectively. The specificity of combined 2 indicators was increased from 63.33% to 85.00%, which of combined 3 indicators was increased to 93.33% and which of combined 4 indicators even reached to 100.00%. **Conclusion** The combination of RF, anti-CCP antibody, GPI and anti-RA33 antibody indicators greatly increases with the sensitivity and specificity for diagnosing RA and has clinical significance.

Key words: rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; anti-cyclic citrulline antibody; glucose-6-phosphatase

类风湿关节炎(RA)是一种以关节软骨侵蚀为主的多系统炎症性自身免疫性疾病,发病率高且致残率高^[1]。我国的 RA 的发病率为 0.2%~0.4%^[2]。临床特征主要是滑膜炎及关节软骨破坏造成的关节疼痛、肿胀。RA 患者在患病 2 年左右,会开始出现关节破坏、变形,关节的活动范围减少,持续发展会造成不可逆的破坏和损伤^[3]。因此及早发现并诊断,使患者得

到及时合理的治疗,尽可能地保存关节功能,减低致残率,保证生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1—12 月本院住院 RA 患者 126 例作为研究对象(RA 组),其中女性 98 例,男性 28 例,年龄 21~75 岁,均符合 RA 临床诊断标准,另选取其他自身免疫性

* 基金项目:广东省广州市医药卫生科技项目(2015A010008)。

作者简介:戴卉,女,主管技师,主要从事免疫及自身免疫病的研究。△ 通信作者, E-mail: aiwwu66@163.com。

疾病患者 60 例(自免组),其中女性 47 例,男性 13 例,年龄 18~69 岁。该院同期体检健康者 60 例作为对照组,其中女性 50 例,男性 10 例,年龄 22~59 岁,排除患有心血管疾病、肿瘤、肝肾疾病和吸烟者。

1.2 仪器与试剂 类风湿因子(RF)检测采用 SIEMENS 公司的配套试剂,抗环瓜氨酸(CCP)抗体采用德国 AESKU 公司的抗 CCP 抗体酶联免疫检测试剂盒;葡萄糖-6-磷酸酶(GPI)是采用上海北加生化试剂有限公司的 GPI 酶联免疫测试试剂盒检测;抗 RA33 抗体是采用德国胡曼生化诊断有限责任公司的抗 RA33 抗体酶联免疫检测试剂盒检测。仪器为 SIEMENS 公司的 BN 系列检测系统, MK3 酶标仪。

1.3 方法 所有研究对象均在早晨空腹静脉采集血液标本,室温静置 30 min 后离心,分离血清,除 RF 当天检测外,抗 CCP 抗体、GPI 和抗 RA33 抗体都是收集血清标本,放入-20℃冰箱保存备用。RF 检测是采用免疫散射比浊法进行定量分析。抗 CCP 抗体、GPI 和抗 RA33 抗体检测采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法。

1.4 统计学处理 使用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析各种血清学标志物对检测 RA 的特异度和敏感度。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RA 患者 RF、抗 CCP 抗体、GPI 和抗 RA33 抗体的检测结果 RA 组 4 项指标与对照组比较均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。自免组 RF 与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。RA 组 4 项指标与自免组比较均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 RA 患者 RF、抗 CCP 抗体、GPI、抗 RA33 抗体 4 项检测结果($\bar{x}\pm s$)

项目	RA 组 (<i>n</i> =126)	自免组 (<i>n</i> =60)	对照组 (<i>n</i> =60)
RF(IU/mL)	72.12±44.31	23.21±10.38	6.55±3.29
抗 CCP 抗体(S/CO)	3.72±1.14	2.29±0.66	1.17±0.37
GPI(S/CO)	1.22±0.48	0.33±0.22	0.28±0.15
抗 RA33 抗体(S/CO)	1.31±0.48	0.28±0.25	0.22±0.25

2.2 单独检测 4 项指标对 RA 诊断的敏感度和特异度分析 单独检测 RF、抗 CCP 抗体、GPI 和抗 RA33 抗体对诊断 RA 的敏感度和特异度见表 2。

表 2 单独检测 4 项指标对 RA 诊断的敏感度和特异度

项目	RA 组 (<i>n</i>)	自免组 (<i>n</i>)	对照组 (<i>n</i>)	敏感度 (%)	特异度 (%)
RF(+)	98	42	2	77.77	63.33
抗 CCP 抗体(+)	87	5	1	69.04	95.00
GPI(+)	32	0	0	25.40	100.00
抗 RA33 抗体(+)	35	1	0	27.77	99.16

2.3 联合检测多项指标对 RA 的诊断意义 增加检测指标,可以提高检测的特异度。联合检测 RF 和抗 CCP 抗体两项,

特异度有原来的 63.33% 增加到 85.00%,联合检测 3 个指标,特异度为 93.33%,联合检测 4 项指标,特异度高达 100.00%。见表 3。

表 3 联合检测 4 项指标对 RA 诊断的敏感度和特异度

项目	RA 组 (<i>n</i>)	自免组 (<i>n</i>)	敏感度 (%)	特异度 (%)
RF(+)	98	42	77.77	63.33
RF+抗 CCP 抗体	75	9	59.52	85.00
RF+抗 CCP 抗体+GPI	31	4	24.60	93.33
RF+抗 CCP 抗体+GPI+抗 RA33 抗体	28	0	22.22	100.00

2.4 RA 患者 4 项检测指标的 ROC 曲线分析 以对照组为参考,从 ROC 曲线可以看到,单独检测 RF 诊断 RA 曲线下面积为 0.796(95%CI 为 0.711~0.884, $P=0.000$);单独接触抗 CCP 抗体诊断 RA 曲线下面积为 0.931(95%CI 为 0.887~0.974, $P=0.000$);单独检测 GPI 诊断 RA 曲线下面积为 0.903(95%CI 为 0.891~0.914, $P=0.000$);单独检测抗 RA33 抗体诊断 RA 曲线下面积为 0.917(95%CI 为 0.881~0.952, $P=0.000$)。

3 讨 论

RA 是以关节滑膜炎为特征的一种自身免疫病,如果不能得到及时的确诊和治疗,病情进行性发展,会出现关节畸形、功能丧失等情况,甚至最后会丧失劳动力^[4]。尽早诊断,及早治疗,是控制病情,改善病情和预后的最好办法。

本研究对 126 例确诊 RA 患者、60 例确诊自身免疫病患者和 60 例健康人群的 RF、抗 CCP 抗体、GPI、抗 RA33 抗体进行检测,了解上述因子的检测对临床诊断 RA 的意义与作用。

RF 是诊断 RA 的常规项目之一,但其普遍存在于人体内,在 RA 患者体内会更高一点,其他自身性疾病、感染性疾病、其他的结缔组织病和部分健康人都可以测出^[5];还有研究指出,有很大一部分的健康老年人,检测出来的 RF 水平也很高^[6]。不同种族个体内,其 RF 的灵敏度也不同,因此,只靠 RF 单一检测指标去诊断 RA,非常容易造成漏检或者错检^[7]。

抗 CCP 抗体对 RA 的诊断具有较高的特异度,可以在 RA 的早期或者还没出现临床症状时就可以检出,而且其与病情的严重程度和活动性有一定相关,较严重的 RA 患者,其抗 CCP 抗体的 S/CO 值更高,这给治疗和预后带来了极大的帮助。

本研究结果显示,RF 对 RA 的敏感度和特异度为 77.77% 和 63.33%;抗 CCP 抗体对 RA 的敏感度和特异度为 69.04% 和 95.00%;GPI 对 RA 的敏感度和特异度为 25.40% 和 100.00%;抗 RA33 抗体对 RA 的敏感度和特异度为 27.77% 和 99.16%。自免组作为 RA 对照,用于检测指标的特异度计算,对照组作为检测指标,表明其在健康人群中,起到了基础对照作用。增加检测指标,可以提高检测的特异度。联合检测两项,特异度由原来的 63.33% 增加到 85.00%,联合检测 3 个指标,特异度就增加到了 93.33%,联合检测 4 项指标,特异度甚至高达 100.00%。

单独检测 RF,敏感度虽然高,但是特异度过低,不利于早期诊断。单独检测抗 CCP 抗体和抗 RA33 抗体在诊断 RA 中的敏感度过低,但是特异度非常好,而 4 项指标联合检测,可以

明显提高早期 RA 的诊断特异度,提高准确率,这样就可以诊断出因单独检测 RF 而造成 RA 阴性漏诊的病例;同时,GPI 还可以作为 RA 活动指标^[8]。有研究发现,抗 CCP 抗体的阴性患者,其关节畸形的概率比抗 CCP 抗体阴性的患者更高^[9]。

抗 RA33 抗体在自身免疫病的患者也能检出,这个有可能是因为和含有针对小核糖核蛋白体(snRNP)中的 A2 发生了交叉反应,也有可能是预测到系统性红斑狼疮患者会发展为侵蚀性关节炎,这需要临床继续跟踪和检测^[10-12]。

综上所述,诊断 RA 的 4 项相关检测中,RF 的敏感度最高,GPI、抗 RA33 抗体敏感度最低,但是,GPI 和抗 RA33 抗体特异度最好,而 RF 特异度最低。抗 CCP 抗体的敏感度和特异度都处于中间,4 项指标联合检测,就可以诊断出因 RF 阴性时造成 RA 的漏检病例,还可提高早期 RA 的诊断特异度。

参考文献

[1] Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis [J]. *Nature*,2003,423(6937):356-361.

[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] Mcinnes IB,Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*,2011,365(23):2205-2219.

[4] 艾脉兴,曾小峰. 类风湿关节炎自身抗体的新认识[J]. *中华风湿病学杂志*,2002,15(3):327-328.

[5] Song YW,Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies[J]. *Inter J Medicine*,2010,103(3):139-146.

[6] 邵丽佳,吴俊琪,方莉萍,等. 血清 RF、抗 CCP 抗体对诊断类风湿性关节炎的临床价值[J]. *中国卫生检验杂志*,

2014,32(15):2205-2206.

[7] Sun J,Zhang Y,Liu L,et al. Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis:a meta-analysis[J]. *Clin Exper Rhe*,2013,32(1):11-21.

[8] 吴乔,李德卫,王洪林,等. 葡萄糖-6-磷酸酶是一种潜在类风湿关节炎新自身抗原[J]. *免疫学杂志*,2016,22(7):596-600.

[9] Kroot EJ,de Jong BA,van Leeuwen MA,et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis[J]. *Art Rhe*,2000,43(8):1831-1835.

[10] Shi J,Knevel R,Suwannalai P,et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2011,108(42):17372-17377.

[11] Smolen JS,Robert L,Breedveld FC,et al. EULAR recommendations for the managements of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:2013 update[J]. *Annals Rhe Dis*,2010,69(6):964-975.

[12] Tsuge A,Uchida H,Ishimoto G. Erythrocyte S-formylglutathione hydrolase polymorphism in Japanese and the relation to erythrocyte esterase D polymorphism[J]. *Am J Hum Genet*,1987,41(2):93-96.

(收稿日期:2016-09-16 修回日期:2016-11-06)

(上接第 301 页)

铜绿假单胞菌的检出率与耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*,2016,22(2):265-267.

[2] Tenover FC,Arbeit RD,Goering RV,et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed2field gel electrophoresis: criteria for bacterial strainotyping [J]. *J Clin Microbiol*,1995,33(9):22-33.

[3] 黄敏,吕庆排,沈亚萍,等. 某院 2014 年医院感染现患率调查与分析[J]. *国际检验医学杂志*,2016,36(2):51-55.

[4] 李娟娟,夏国莲,左阿芳,等. ICU 耐亚罗培南铜绿假单胞菌感染的治疗分析[J]. *中华医院感染学杂志*,2016,23(9):2038-2040.

[5] 谭庆,廖小平,周小梅,等. 1 508 株非发酵菌临床分布及耐药性研究[J]. *中国消毒学杂志*,2016,33(4):22-26.

[6] 杨春,历建芝,朱效茹,等. 耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药特征及其耐药机制的研究[J]. *中国病原生物学杂志*,2016,30(2):173-176.

[7] 李倩,武元星,唐明忠,等. 神经外科重症监护病房细菌流行及耐药性的 20 年监测[J]. *临床神经外科杂志*,2016,13(1):49-55.

[8] 陈雯,邹传仁,谢丽珍,等. 呼吸内科患者多药耐药菌感染的分析及其护理[J]. *抗感染药学*,2015,20(5):698-700.

[9] 舒彩敏,冯兰芳,方秋雁,等. 住院患者肺部感染铜绿假单胞菌的耐药性变迁分析[J]. *中华医院感染学杂志*,2015,25(24):5572-5574.

[10] 黄秋兰,封卫征,范德平,等. 多药耐药铜绿假单胞菌感染危险因素的茶萃分析[J]. *中华医院感染学杂志*,2016,26(5):970-972.

(收稿日期:2016-07-29 修回日期:2016-10-23)

