

## • 临床研究 •

## RF、AKA、GPI、抗-CCP 联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用价值

吕志文, 谢雄娥

(湖北省洪湖市中医医院检验科, 湖北洪湖 433200)

**摘要:**目的 研究类风湿因子(RF)、角蛋白抗体(AKA)、葡萄糖-6-磷酸异构酶(GPI)、环瓜氨酸多肽抗体(抗-CCP)联合检测诊断类风湿关节炎(RA)的临床价值。方法 选择 2015 年 7 月至 2016 年 6 月在该院检查的 RA 患者 158 例纳入试验组, 选择同期该院收治的自身免疫性疾病患者 110 例及体检健康者 190 例纳入对照组。检测两组 RF、AKA、GPI、抗-CCP 水平。结果 单项检测时, 最高特异度、灵敏度、阴性预测值、阳性预测值指标分别为抗-CCP(90.65%)、RF(80.38%)、RF(88.26%)、抗-CCP(82.60%)。双项联合检测时, 最高特异度、灵敏度、阴性预测值、阳性预测值指标分别为 AKA+抗-CCP(94.61%)、抗-CCP+RF(67.72%)、RF+抗-CCP(84.89%)、AKA+抗-CCP(84.02%)。三项联合检测时, 最高特异度、灵敏度、阴性预测值、阳性预测值指标分别为 GPI+AKA+抗-CCP(95.02%)、GPI+RF+抗-CCP(63.92%)、RF+GPI+抗-CCP(82.02%)、CCP+RF+GPI(86.96%)。四项联合检测时, 检测 RA 的特异度为 96.74%, 灵敏度为 51.27%, 阴性预测值为 80.74%, 阳性预测值为 88.74%。结论 RF、AKA、GPI、抗-CCP 多项标志物联合检测可准确诊断 RA 并判断预后。

**关键词:**角蛋白抗体; 类风湿关节炎; 类风湿因子; 葡萄糖-6-磷酸异构酶; 环瓜氨酸多肽抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.042

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)19-2765-03

类风湿关节炎(RA)是临床表现为慢性关节滑膜炎症的自身免疫性疾病, 如不及时治疗, 常会导致患者关节畸形及功能丧失, 严重者甚至导致患者残疾。研究发现, 早期诊断并治疗对 RA 患者意义重大<sup>[1]</sup>。目前, 在 RA 的诊断上多依据临床表现及病史, 并结合影像学及血清学检查结果, 但部分患者在早期影像学检查中并无异常表现<sup>[2]</sup>。汪维等<sup>[3]</sup>研究表明, 标志物在临床症状表现之前约 10 年的时间内就已出现。Vittecoq 等<sup>[4]</sup>研究发现, 标志物在临床症状未表现之前即出现在 RA 患者体内。因此, 早期检测标志物对早期诊断及治疗 RA 具有十分重要的临床价值。本院于 2015 年 7 月至 2016 年 6 月以多种标志物联合检测应用于 RA 的临床诊断, 其效果显著, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 7 月至 2016 年 6 月在本院检查的 RA 患者 158 例纳入试验组, 试验组男 28 例, 女 90 例; 年龄 18~82 岁, 平均(52.06±1.25)岁纳入试验组。患者病程≤1 年, 接受正规治疗≤6 个月。所有患者均依据中华医学会风湿病学分会 RA 诊断标准确诊<sup>[5]</sup>。选择同期在本院接受治疗的自身免疫性疾病患者 110 例(骨关节炎 22 例, 脊柱关节疾病 27 例, 系统性红斑狼疮 30 例, 原发性干燥综合征 21 例, 系统性硬化症 10 例)及体检健康者 190 例纳入对照组, 对照组男 58 例, 女 242 例; 年龄 18~80 岁, 平均(51.89±1.30)岁。两组患者性别、年龄比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究均经患者知情同意, 并上本报院伦理委员会备案。

**1.2 检测方法** 两组均抽取空腹静脉血, 免疫比浊法检测类风湿因子(RF), 间接免疫荧光法检测角蛋白抗体(AKA), 酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测葡萄糖-6-磷酸异构酶(GPI)、环瓜氨酸多肽抗体(抗-CCP)。RF、AKA、抗-CCP、GPI 检测试剂盒由上海盈公生物技术有限公司生产。RF 阳性: RF 水平≥20 IU/mL; AKA 阳性: P/N 值≥2.1; 抗-CCP 阳性: 抗-CCP 水平≥5 U/mL; GPI 阳性: GPI 水平>0.20 mg/L。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计学软件处理数据, 以四格表法计算 RF、AKA、抗-CCP、GPI 各标志物单项或联合检测 RA 的特异度、灵敏度、阴性预测值以及阳性预测值。计数资料以[n(%)]表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。计量资料以  $\bar{x}\pm s$

表示, 采用两独立样本  $t$  检验。以  $P<0.05$  表示组间差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 RF、AKA、抗-CCP、GPI 单项及联合检测 RA 的特异度与灵敏度** 标志物单项检测中, 检测 RA 的特异度最高为抗-CCP(90.65%), 灵敏度最高为 RF(80.38%)。标志物双项联合检测中, 检测 RA 的特异度最高为 AKA+抗-CCP(94.61%), 灵敏度最高为抗-CCP+RF(67.72%)。标志物三项联合检测中, 检测 RA 的特异度最高为 GPI+AKA+抗-CCP(95.02%), 灵敏度最高为 GPI+RF+抗-CCP(63.92%)。标志物四项联合检测中, 检测 RA 的特异度为 96.74%, 灵敏度为 51.27%。其中, AKA+RF+GPI+抗-CCP 四项标志物联合检测 RA 的特异度最高(96.74%)。见表 1。

表 1 RF、AKA、抗-CCP、GPI 单项及联合检测  
RA 的特异度和灵敏度

检测标志物	试验组 [n(%)]	对照组 [n(%)]	特异度 (%)	灵敏度 (%)
RF	127(80.38)	72(24.00)	75.89	80.38
AKA	95(60.13)	51(17.00)	84.01	60.13
抗-CCP	118(74.68)	24(8.00)	90.65	74.68
GPI	122(77.22)	45(15.00)	85.42	77.22
AKA+RF	98(62.03)	35(11.67)	89.02	62.03
抗-CCP+RF	107(67.72)	22(7.33)	92.01	67.72
GPI+RF	93(58.86)	18(6.00)	93.98	58.86
AKA+抗-CCP	90(56.96)	19(6.33)	94.16	56.96
GPI+AKA	88(55.70)	34(11.33)	89.11	55.70
GPI+抗-CCP	101(63.92)	20(6.67)	93.39	63.92
AKA+RF+抗-CCP	87(55.06)	18(6.00)	94.61	55.06
AKA+RF+GPI	86(54.43)	31(10.33)	90.86	54.43
GPI+RF+抗-CCP	101(63.92)	18(6.00)	94.29	63.92
GPI+AKA+抗-CCP	85(53.80)	16(5.33)	95.02	53.80
AKA+RF+GPI+抗-CCP	81(51.27)	12(4.00)	96.74	51.27

**2.2 RF、AKA、抗-CCP、GPI 单项及联合检测 RA 的阴性预测值与阳性预测值** 标志物单项检测中,检测 RA 的阴性预测值最高为 RF(88.26%),阳性预测值最高为抗-CCP(82.60%)。标志物双项联合检测中,检测 RA 的阴性预测值最高为 RF+抗-CCP(84.89%),阳性预测值最高为 AKA+抗-CCP(84.02%)。标志物三项联合检测中,检测 RA 的阴性预测值最高为 RF+GPI+抗-CCP(82.02%),阳性预测值最高为 CCP+RF+GPI(86.96%)。标志物四项联合检测中,检测 RA 的阴性预测值为 80.74%,阳性预测值为 88.74%。其中,AKA+RF+GPI+抗-CCP 四项标志物联合检测 RA 的阳性预测值最高。

### 3 讨 论

RA 为自身免疫性疾病,具有较高的致残率,早期诊断 RA 对于患者特别重要。在美国风湿病学会 1987 年编制的 RA 诊断标准中,RF 被确定为唯一的标志物<sup>[6]</sup>。作为自身抗体中重要的种类,RF 的靶抗原为变性 IgG,其类别主要包括 IgA、IgG、IgM、IgE,不同类别的 RF 其临床意义存在着一定的差异。研究发现,RF 不但在结缔组织疾病中表达为阳性,在非结缔组织疾病、弥漫性肺纤维化、肝硬化、结节病、肿瘤等疾病中也可表达为阳性,部分健康者也可表达为阳性,但是滴度相对较低<sup>[7]</sup>。张新刚等<sup>[8]</sup>研究结果表明,RA 患者 RF 的灵敏度为 79.86%,特异度为 74.51%。张静思等<sup>[9]</sup>研究发现,RA 患者 RF 的灵敏度为 80.10%,特异度为 75.70%。在本研究中,RA 患者 RF 的灵敏度为 80.38%,特异度为 75.89%,与上述研究结果较为一致。提示尽管 RF 在 RA 检测中较为灵敏,但存在着一定的漏诊率。临床研究发现,在未行药物治疗的已确诊的 RA 患者中,RF 阳性率约为 80.00%,并且其滴度比较高,临幊上可通过动态观察 RF 滴度对病变情况及疗效进行评价<sup>[10]</sup>。但多数 RA 患者在发病半年后才产生 RF,且关节外滴度相对较高。而早期检测 RF 却常呈阴性,为此,早期症状不典型 RA 患者,如果仅检测 RF,临幊医生常难以做出准确的判断。

抗-CCP 也是 IgG 型抗体,在 RA 早期即出现在患者体内,且灵敏度与特异度均相对较高,美国风湿病学会 2009 年将其纳入 RA 评分系统及分类标准之中<sup>[6]</sup>。抗-CCP 既与 RA 的发病及病情活动密切相关,还可反映 RA 患者骨关节的破坏程度,是预测 RA 严重程度以及预后的重要标志物。Ryu 等<sup>[11]</sup>学者对 400 多例干燥综合征患者进行了 5 年跟踪观察,23 例患者并发 RA,且抗-CCP 滴度和干燥综合征患者是否发展成为 RA 密切相关。抗-CCP 检测阳性者相对于阴性者发生关节侵蚀的可能性显著增大,而 RF 检测阳性者与阴性者在放射学损伤方面无明显差异,说明抗-CCP 检测阳性者发生关节侵蚀的可能性更大。王玉俊等<sup>[12]</sup>追踪观察 RF 阴性但抗-CCP 阳性者,半年至 1 年后约有 42.9% 的患者 RF 检测转变为阳性,提示对于 RA 患者来讲,抗-CCP 产生的时间早于 RF。孙家祥等<sup>[13]</sup>研究发现,RA 患者抗-CCP 的灵敏度为 75.86%,特异度为 97.50%。张新刚等<sup>[8]</sup>研究结果表明,RA 患者抗-CCP 的灵敏度为 74.10%,特异度为 94.51%。在本研究中,RA 患者抗-CCP 的灵敏度为 74.68%,特异度为 90.65%,与上述学者的研究较为一致,提示抗-CCP 可以作为诊断早期 RA 的重要标志物。

AKA 主要成分为 IgG,在诊断 RA 方面具有较高的特异度,且在 RA 临床症状出现前几年既已出现,对 RA 患者的病情及活动度具有较高的预测价值。资料显示,AKA 阳性且存在轻微关节炎的患者,几乎全部可最终发展成为 RA,且 AKA

阳性患者多数预后不良<sup>[14]</sup>。研究发现,AKA 的靶抗原中存在环瓜氨酸,和抗-CCP 重叠性较好,故二者的特异度较为接近<sup>[15]</sup>。在本研究中,AKA 与抗-CCP 检测 RA 的特异度存在一定差异,可能与检测方法以及检测试剂存在着一定的关系。GPI 对 RA 骨破坏以及血管样滑膜增殖起着十分重要的作用。在 RA 的诊断上,GPI 并非特异性标志物,在伴发关节疼痛的 2 型糖尿病以及系统性红斑狼疮患者中 GPI 也可呈阳性表现,但 RA 患者 GPI 显著升高。对于 RA 患者来讲,GPI 水平越高,提示疗效较差或者预后不良<sup>[16]</sup>。张新刚等<sup>[8]</sup>研究表明 GPI 的灵敏度为 79.14%,特异度为 85.29%,本研究中 GPI 的灵敏度为 77.22%,特异度为 85.42%,提示 GPI 可以作为诊断早期 RA 的重要标志物。

在本研究中,RF 的灵敏度高于 AKA、GPI、抗-CCP,但特异度却低于其他 3 种标志物,提示单纯检测 RF 极易导致漏诊。AKA 的特异度和 GPI、抗-CCP 的特异度差异较小,但灵敏度相对较低,故临床以 AKA 诊断 RA 存在着一定的难度。抗-CCP 的特异度、阳性预测值均高于 AKA、RF、GPI,提示抗-CCP 对 RA 患者的诊断更为准确。尽管各标志物单项检测 RA 存在着较高的应用价值,但与双项及三、四项联合检测相比较,其特异度、阳性预测值均相对较低,且标志物联合种类越多,特异度、阳性预测值就越高,提示多项标志物联合检测 RA 具有更高的应用价值,与其他学者的研究结果较为一致。

总之,RF、AKA、GPI、抗-CCP 多项标志物联合检测可准确诊断 RA 并判断预后,尤其是对早期检测 RF 阴性的 RA 患者具有更高的应用价值。

### 参考文献

- [1] 徐瑞香,刘旸,王文灏.滑液多种抗体检测诊断类风湿关节炎的临床价值[J].中华风湿病学杂志,2015,19(4):246-248.
- [2] Mrabet D, Laadhar L, Sahli H, et al. What is the ability of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies determination in synovial fluid in discriminating rheumatoid arthritis from non-rheumatoid arthritis patients: a Tunisian cross-sectional study[J]. Clin Rheumatol, 2012, 33(2): 375-379.
- [3] 汪维,李金明.类风湿关节炎特异度自身抗体研究进展[J].中华检验医学杂志,2010,33(2):185-188.
- [4] Vittecoq O, Incaurgarat B, Jbuen-Beades F, et al. Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Immunol, 2004, 135(1): 173-180.
- [5] 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.
- [6] 张园,张吟眉,崔丽艳,等.抗 CCP 抗体、抗角蛋白抗体及类风湿因子联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J].中华检验医学杂志,2014,37(8):582-586.
- [7] 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,2012,28(8):710-712.
- [8] 张新刚,张晓莉,蒋莉,等.类风湿因子、抗环瓜氨酸多肽抗体和抗角蛋白抗体联合检测在类风湿关节炎诊断中的价值[J].中国医科大学学报,2012,41(12):1130-1133.
- [9] 张静思,陈鑫萍,陈斌. RF、抗-CCP、AKA 及 GPI 联合检

- 测在类风湿关节炎诊断中的价值[J]. 重庆医学, 2015, 44(13): 1788-1789.
- [10] 张娟. 抗 CCP 抗体、AKA、RF 及 GPI 检测类风湿关节炎的临床意义[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(5): 492-495.
- [11] Ryu YS, Park SH, Kwok SK, et al. Follow-up of primary Sjogren's syndrome patients presenting positive anti-cyclic citrullinated peptides antibody[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(6): 1443-1446.
- [12] 王玉俊, 陈洁, 万年红, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎早期诊断的应用研究[J]. 检验医学, 2011, 26(7): 440-443.
- [13] 孙家祥, 李艳. 抗-CCP 抗体和 RF 联合检测在类风湿关节炎诊断中的临床价值[J]. 西部医学, 2013, 25(11): 1706-1708.
- [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, 28(8): 710-712.
- [15] 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 Exp Rheumatol, 2014, 32(1): 11-21.
- [16] 韩玉芳, 王淑娟, 吴圆圆, 等. 抗 CCP 抗体、GPI 和 RF 联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用价值[J]. 中国临床研究, 2011, 24(9): 826-827.

(收稿日期: 2017-02-16 修回日期: 2017-05-12)

## • 临床研究 •

# 乙醇检测光度计与全自动生化分析仪检测乙醇浓度的方法比对

沃燕波<sup>1</sup>, 周美婷<sup>2</sup>, 王珂<sup>3△</sup>

(1. 美康生物科技股份有限公司, 浙江宁波 315100; 2. 宁波美康保生生物医学工程有限公司, 浙江宁波 315100; 3. 公安海警学院, 浙江宁波 315801)

**摘要:** 目的 对乙醇检测光度计与全自动生化分析仪检测乙醇结果的可比性及偏倚进行评估。方法 参照美国国家临床和实验室标准化研究院(CLSI)颁布的 EP9-A2 文件, 收集不同浓度的 40 个新鲜血清标本, 测定乙醇浓度, 连续 5 d, 每个标本均按正反顺序重复 2 次, 记录测定结果, 检查离群点, 计算线性方程及相关系数( $r$ ), 并对其进行偏倚评估。结果 两方法的线性回归方程为  $Y=0.7477+X, r=0.9988$ ; 各医学决定水平的检测结果预期偏倚均小于允许误差。结论 两种方法检测结果具有良好的可比性和相关性。

**关键词:** 乙醇; 方法比对; 偏倚评估

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.043

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)19-2767-03

《中华人民共和国刑法修正案(八)》2011 年 5 月 1 日开始实施, 以危险驾驶罪追究醉酒驾驶人的刑事责任<sup>[1]</sup>。目前, 我国对醉酒驾驶的现场检测主要使用呼气式乙醇测定仪, 结论不具备法律效力<sup>[2-3]</sup>。许多国家都以人体血液中的乙醇浓度作为交通肇事案件最终的仲裁依据<sup>[4]</sup>。本文参照美国国家临床和实验室标准化研究院(CLSI)EP9-A2 文件的要求对课题组研制开发的全自动智能型便携式乙醇检测光度计(POCT 分析仪)和全自动生化分析仪的乙醇检测结果作比对, 并对相应偏倚进行评估<sup>[5-6]</sup>, 以评价两种方法检测结果的可比性, 现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 标本 收集标本的方法参照文献[6], 收集新鲜、无溶血、无黄疸、无乳糜的血清标本 40 份进行乙醇检测, 其浓度尽量分散。

1.1.2 试剂 申能·德赛公司乙醇试剂盒(批号 151022)。

1.1.3 仪器 日立 7100 全自动生化分析仪。

### 1.2 方法

1.2.1 浓度检测 每天随机检测浓度范围均匀分布的标本 8 份, 每份标本第 1 次按 1~8 的顺序测定, 第 2 次按 8~1 的反序测定, 连续 5 d。

1.2.2 离群值检查 参照文献[6], 检查组内及组间离群值

情况。

1.2.3 作图及线性关系的目测检查 参照文献作散点图及偏倚图<sup>[6]</sup>, 见图 1~4。其中, 散点图 1 以全自动生化分析仪每份标本测定的均值( $X_i$ )为 X 轴, 乙醇检测光度计每份标本测定的均值( $Y_i$ )为 Y 轴。散点图 2 以全自动生化分析仪每份标本双份测定的均值( $X_i$ )为 X 轴, 乙醇检测光度计每份标本双份测定值( $Y_{ij}$ )为 Y 轴。偏倚图 3 以直线  $X=0$  作水平中线,  $(Y_i+X_i)/2$  为 X 轴,  $(Y_i-X_i)$  为 Y 轴作图。偏倚图 4 以直线  $X=0$  作为水平中线,  $(Y_i+X_i)/2$  为 X 轴,  $(Y_{ij}-X_i)$  为 Y 轴作图。目测评价相对线性、足够范围和离散的均匀性。

1.2.4  $X$  值范围评价和线性回归检验 计算相关系数( $r$ )<sup>[6]</sup>, 若  $r \geq 0.975$ , 则认为  $X$  的分布范围适合, 直线回归方程结果可靠。根据文献[5-6], 计算全自动生化分析仪和乙醇检测光度计两种方法检测乙醇浓度的线性回归方程:  $Y=a+bX$ 。

1.2.5 预期偏倚及可信区间计算 根据文献[6], 计算医学决定水平浓度的预期偏倚及 95%CI。预设允许误差为 10%, 对其与预期偏差的可信区间进行比较。

1.3 统计学处理 采用 Excel 软件进行数据统计处理、作图分析及偏差评估计算。

## 2 结果

2.1 离群值检查结果 比较所有测定结果, 无离群值出现, 可