

• 论 著 •

# 血清 MMP-3 在 RA 诊断中的应用价值研究<sup>\*</sup>

姚晓阳<sup>1</sup>, 蒋秀娣<sup>1△</sup>, 李志兰<sup>1</sup>, 薛苗<sup>2</sup>, 杨哲军<sup>3</sup>

1. 上海中医药大学附属第七人民医院医学检验科, 上海 200137; 2. 上海市长海医院检验科, 上海 200433; 3. 上海市浦东新区高行社区卫生服务中心检验科, 上海 200137

**摘要:**目的 研究基质金属蛋白酶-3(MMP-3)与类风湿关节炎(RA)常规血清学指标联合使用在 RA 诊断中的应用价值。方法 收集上海市长海医院 2019 年 10 月至 2020 年 10 月接诊的 259 例 RA 患者以及同期 49 例骨关节炎(OA)患者的临床资料进行回顾性分析,按照抗环瓜氨酸多肽抗体(抗 CCP 抗体)、类风湿因子(RF)、RF+MMP-3、RF+抗 CCP 抗体、抗 CCP 抗体+MMP-3、RF+抗 CCP 抗体+MMP-3 共 6 个检测方案进行 RA 诊断,比较不同方案诊断 RA 的价值。结果 (1)相比于 RF 单独检测、RF+抗 CCP 抗体联合检测,RF+抗 CCP 抗体+MMP-3 联合检测诊断 RA、OA 的准确率均明显升高( $P<0.05$ )。(2)与抗 CCP 抗体单独检测相比,抗 CCP 抗体+MMP-3 联合检测诊断 RA 的特异度与 AUC 均明显更高( $P<0.05$ );与 RF+抗 CCP 抗体联合检测相比,RF+抗 CCP 抗体+MMP-3 联合检测诊断 RA 的灵敏度、特异度与 AUC 均明显更高( $P<0.05$ )。结论 在抗 CCP 抗体、RF 传统指标联合检测诊断 RA 的基础上辅助使用 MMP-3,可以提升临床诊断 RA 的准确率与诊断效能,值得临床推广应用。

**关键词:**基质金属蛋白酶-3; 类风湿关节炎; 抗环瓜氨酸多肽抗体; 类风湿因子

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.016

**中图法分类号:**R446.11

**文章编号:**1673-4130(2021)21-2627-04

**文献标志码:**A

## Application value of serum MMP-3 in diagnosis of RA<sup>\*</sup>

YAO Xiaoyang<sup>1</sup>, JIANG Xiudi<sup>1△</sup>, LI Zhilan<sup>1</sup>, XUE Miao<sup>2</sup>, YANG Zhejun<sup>3</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Municipal Changhai Hospital, Shanghai 200433, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Gaohang Community Health Service Center of Pudong New Area, Shanghai 200137, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the application value of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) combined with routine serological indexes in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The clinical data of 259 patients with RA and contemporaneous 49 patients with osteoarthritis (OA) collected in Shanghai Municipal Changhai Hospital from October 2019 to October 2020 were retrospectively analyzed. RA was diagnosed according to 6 detection schemes including anti-cyclic citrulline polypeptide antibody (anti-CCP antibody), rheumatoid factor (RF), RF+MMP-3, RF+anti-CCP antibody, anti-CCP antibody+MMP-3, and RF+anti-CCP antibody+MMP-3. The values for diagnosing RA were compared among different detection schemes. **Results** (1) Compared with RF detection alone, the accuracy in the RF+anti-CCP antibody combined detection and RF+anti-CCP antibody+MMP-3 combined detection was significantly increased ( $P<0.05$ ). (2) Compared with anti-CCP antibody alone detection, the specificity and AUC of anti-CCP antibody+MMP-3 detection significantly increased ( $P<0.05$ ). Compared with RF+anti-CCP antibody detection, the sensitivity, specificity and AUC of RF+anti-CCP antibody+MMP-3 detection significantly increased ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The adjuvant use of MMP-3 on the basis of combined detection of anti-CCP antibody and RF traditional indicators for diagnosing RA can improve the accuracy and efficiency of clinical diagnosis, which is worthy of clinical promotion and application.

<sup>\*</sup> **基金项目:**上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划项目(PWRq2020-36);上海市卫生健康委员会科研课题计划项目(202040147);上海中医药大学附属第七人民医院 2020 年度人才培养计划项目(QMX2020-02)。

**作者简介:**姚晓阳,男,主管技师,主要从事免疫学方面的研究。△ **通信作者,**E-mail:1981294934@qq.com。

**本文引用格式:**姚晓阳,蒋秀娣,李志兰,等.血清 MMP-3 在 RA 诊断中的应用价值研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(21):2627-2630.

**Key words:** matrix metalloproteinase-3; rheumatoid arthritis; anticyclic citrullinated peptide antibody; rheumatoid factor

类风湿关节炎(RA)的发生率较高,在各个年龄段均可发生,病情严重者会造成终生残疾<sup>[1-2]</sup>。RA 患者早期无明显临床特征,而抗环瓜氨酸多肽抗体(抗 CCP 抗体)、类风湿因子(RF)、C 反应蛋白(CRP)等常规诊断指标仍存在灵敏度或者特异度低的问题,因此亟待发现能提升 RA 诊断准确率的指标。RA 会产生基质金属蛋白酶-3(MMP-3),MMP-3 水平与 RA 活动性存在密切关联,MMP-3 参与炎症反应过程并且造成关节损伤<sup>[3-5]</sup>。本研究旨在分析血清 MMP-3 与传统指标联合使用对 RA 诊断的影响,为 RA 的临床诊断优化提供思路。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 在 2019 年 10 月至 2020 年 10 月上海市长海医院接收的 RA 确诊患者中随机抽取 259 例 RA 患者以及同期 46 例骨关节炎(OA)确诊患者为研究对象展开研究。所有抽取的 RA 患者中男 208 例,女 51 例;年龄 34~45 岁,平均(41.22±3.32)岁;病程为 6~15 d,平均(9.13±1.20)d;吸烟 198 例;合并糖尿病 123 例。OA 患者中男 35 例,女 11 例;年龄 35~46 岁,平均(41.25±3.31)岁;病程为 6~17 d,平均(9.11±1.18)d;吸烟 38 例;合并糖尿病 24 例。

纳入标准:(1)RA 患者符合《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》<sup>[6]</sup>中的相关诊断标准,OA 患者符合《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》<sup>[7]</sup>中的相关诊断标准,并且 RA、OA 患者的临床特征以及实验室指标检查结果与诊断标准相符,确诊为 RA 或者 OA;(2)年龄不低于 16 岁;(3)了解本研究各个环节的操作与意义,已与家属一起签署同意书;(4)具备完整的临床数据,不会影响研究数据数据完整性;(5)无精神疾病,可准确反馈自身感受与相关信息。排除标准:(1)心脏、肝脏、肾脏等重要脏器以及神经系统出现明显的功能障碍或者衰退问题;(2)正在进行肿瘤相关治疗;(3)下肢偏瘫;(4)膝关节曾受过外伤或者进行过手术治疗;(5)膝骨关节发育异常;(6)存在沟通障碍,不能与医护人员进行有效沟通;(7)除本研究外还参与其他研究、试验。

**1.2 方法** 针对抗 CCP 抗体、RF 指标制订单独诊断 RA 与联合诊断 RA 的临床方案,具体分别为抗 CCP 抗体、RF、RF+MMP-3、RF+抗 CCP 抗体、抗 CCP 抗体+MMP-3、RF+抗 CCP 抗体+MMP-3。

应用日立全自动生化分析仪(LABOSPECT 008 AS)检测血清 MMP-3 水平,方法为胶乳增强免疫比浊法,试剂购自上海惠中生物科技有限公司。采用上海科新生物技术股份有限公司生产的试剂盒测定血清抗 CCP 抗体水平,方法为间接 ELISA 法。应用特

定蛋白检测仪(IMMAGE800)检测血清 RF 水平,方法为速率散射免疫比浊法,试剂购自 Beckman Coulter 公司。

**1.3 观察指标** 参考临床诊断,比较 RF、抗 CCP 抗体、RF+MMP-3、RF+抗 CCP 抗体、抗 CCP 抗体+MMP-3、RF+抗 CCP 抗体+MMP-3 检测诊断 RA 的准确率。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS22.0 进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并应用曲线下面积(AUC)、95%CI 评估 MMP-3 及其他指标在 RA 中的诊断价值。采用 Fisher 确切概率法计算各指标诊断 RA 的灵敏度、特异度。采用双尾检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 不同检测方案在 RA、OA 中的检出情况对比** RF 单独检测诊断 RA、OA 的准确率高于抗 CCP 抗体单独检测,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );抗 CCP 抗体单独检测与抗 CCP 抗体+MMP-3 联合检测诊断 RA、OA 的准确率一致,差异无统计学意义( $P>0.05$ );相比于 RF 单独检测,RF+MMP-3 联合检测诊断 RA、OA 的准确率更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );相比于 RF+抗 CCP 抗体联合检测,RF+抗 CCP 抗体+MMP-3 联合检测诊断 RA、OA 的准确率明显更高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1、2。

表 1 不同检测方案在 RA、OA 诊断中的检出情况(n)

检测方案	确诊		合计
	RA	OA	
RF			
RA	220	14	234
OA	39	32	71
合计	259	46	305
RF+MMP-3			
RA	237	12	249
OA	22	34	56
合计	259	46	305
抗 CCP 抗体			
RA	215	13	228
OA	44	33	77
合计	259	46	305
抗 CCP 抗体+MMP-3			
RA	212	10	222
OA	47	36	83
合计	259	46	305

续表 1 不同检测方案在 RA、OA 诊断中的检出情况(*n*)

检测方案	确诊		合计
	RA	OA	
RF+抗 CCP 抗体			
RA	235	14	249
OA	24	32	56
合计	259	46	305
RF+抗 CCP 抗体+MMP-3			
RA	245	6	251
OA	14	40	54
合计	259	46	305

2.2 不同检测方案诊断 RA 的临床效能分析 与抗 CCP 抗体单独检测相比,抗 CCP 抗体+MMP-3 联合检测的特异度与 AUC 均明显更高( $P<0.05$ );与 RF

+抗 CCP 抗体联合检测相比,RF+抗 CCP 抗体+MMP-3 联合检测的灵敏度、特异度与 AUC 均明显更高( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 不同检测方案在 RA、OA 诊断中的准确性

检测方案	准确例数 ( <i>n</i> )	准确率 (%)
RF	252	82.62
RF+MMP-3	271	88.95 <sup>*#</sup>
抗 CCP 抗体	248	81.31
抗 CCP 抗体+MMP-3	248	81.31
RF+抗 CCP 抗体	267	87.54
RF+抗 CCP 抗体+MMP-3	285	93.44 <sup>*#</sup>

注:与 RF 比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与 RF+抗 CCP 抗体比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

表 3 RF、抗 CCP 抗体、MMP-3 单项及联合检测诊断 RA 的效能分析

检测方案	灵敏度(%)	特异度(%)	标准误差	渐进显著性	AUC	95%CI	
						下限	上限
RF	84.94	69.57	0.037	0.000	0.798	0.716	0.855
抗 CCP 抗体	91.51	73.91	0.041	0.000	0.776	0.695	0.856
RF+MMP-3	83.01	71.74	0.031	0.000	0.804	0.723	0.888
抗 CCP 抗体+MMP-3	81.85	78.26	0.038	0.000	0.801	0.726	0.875
RF+抗 CCP 抗体	90.73	69.57	0.042	0.000	0.801	0.720	0.883
RF+抗 CCP 抗体+MMP-3	94.59	86.96	0.042	0.000	0.922	0.778	0.963

3 讨论

RA 可能会破坏患者的关节,增加患者发生关节畸形的风险,对患者的生活以及身体健康造成严重影响<sup>[8-9]</sup>。因此应用更敏感、精准的指标诊断 RA 对患者及时确诊、治疗以及控制病情具有重要意义。李昊隆等<sup>[10]</sup>研究指出,RA 及早诊断是临床的热点研究方向。临床诊断指标研究案例较多,先后发现了多个在 RA 诊断中具有良好诊断效能的指标,例如 RF、抗 CCP 抗体、抗突变性瓜氨酸波形蛋白(抗 MCV)抗体、抗氨基甲酰化蛋白(CarP)抗体<sup>[11]</sup>等。

软骨细胞、成纤维样滑膜细胞是 MMP-3 的主要表达场所。MMP-3 可对细胞外基质(ECM)成分的蛋白酶进行降解,参与患者炎性反应、血管生成、创面愈合以及肿瘤发生、发展等病理生理过程<sup>[12]</sup>。刘梦珂等<sup>[13]</sup>研究表明 MMP-3 能够破坏胶原,同时使关节软骨降解,与肾脏疾病、心血管疾病、肿瘤以及 RA 等多种疾病有关,但相关临床实验尚未获取明确性进展。杨勇等<sup>[14]</sup>研究指出,相比于健康对照组,RA 轻度活动期组的血清 MMP-3 水平明显升高,该组 MMP-3 的 AUC 为 0.906,轻度活动期 RA 患者应用 MMP-3 诊断的灵敏度、特异度均超过 75.00%,而 MMP-3 诊

断 RA 稳定期的 AUC 仅有 0.644,说明 RA 轻度活动期以上患者应用血清 MMP-3 诊断具有较好的诊断效能。该研究数据说明 RA 患者中 MMP-3 阳性者具有更高的 DAS28 评分,血清 MMP-3 水平与红细胞沉降率(ESR)、CRP、DAS28 存在密切关联,学者得出的结论是可将 MMP-3 作为 RA 临床评估的新指标,有助于减轻医务工作者的负担。MMP-3 已成为 RA 诊断的临床热点研究方向。

唐笛娇等<sup>[15]</sup>研究后指出 RF 是临床诊断 RA 的最早抗体类型,具有较高的诊断灵敏度。本研究结果显示常用的 RA 诊断指标中,RF 单独检测诊断 RA、OA 的准确率高于抗 CCP 抗体单独检测,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明 RA 患者诊断中应用 RF 定量检测方案具有较高的诊断参考价值,与以上报道的结论一致。但是 RF 诊断 RA 的不足在于缺乏一定的特异性,并且 RF 诊断 RA 时极易受到干燥综合征、肺疾病以及感染性疾病的影响,从而造成假阳性率、误诊率、漏诊率上升,因此单独检测 RF 在 RA 临床早期诊断中仍存在不足。相比于 RF 单独检测,RF+MMP-3 联合检测诊断 RA、OA 的准确率的诊断效能更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。说明在检测 RF

的基础上增加 MMP-3 进行联合检测,可提升 RA 诊断的灵敏度,有利于发现更多的患者并尽早进行干预。

血清瓜氨酸是人工合成 CCP 的主要来源。相比于应用 RF 诊断 RA,抗 CCP 抗体诊断的灵敏度明显更高,由此可知抗 CCP 抗体在早期 RA 病情诊断中具有较高的参考价值<sup>[11,16]</sup>。彭力阳等<sup>[17]</sup>研究显示,RA 组的血清 NO、MMP-3 以及关节液 NO、MMP-3 水平高于 OA 组,并且 ROC 曲线结果显示联合检测血清和关节液中的 NO、MMP-3 及结合 MRI 所获得的诊断效能明显高于单独应用各检查指标。本研究结果中,相比于抗 CCP 抗体单独检测,抗 CCP 抗体 + MMP-3 联合检测诊断 RA 的 AUC 明显更高,与以上研究结论相符,说明在抗 CCP 抗体单独检测基础上联合 MMP-3 可有效提高临床诊断效能,有助于准确、有效鉴别诊断 RA、OA。而本研究结果中,抗 CCP 抗体单独检测与抗 CCP 抗体 + MMP-3 检测诊断 RA、OA 的准确率一致,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与以上研究结论存在较大差异,可能是因为研究样本量纳入较少以及 RA、OA 病例样本差异较大有关,后续应进一步扩大样本量进行深入研究。

孙艳艳等<sup>[18]</sup>研究中指出,虽然应用抗 CCP 抗体和 RF 诊断 RA 具有较高的灵敏度,但不能完全反映人体的炎症状态和疾病活动情况。本研究结果显示,RF + 抗 CCP 抗体 + MMP-3 联合检测诊断 RA 的诊断效能及诊断 RA、OA 的准确率均明显高于 RF + 抗 CCP 抗体联合检测,与以上研究结论相符,可以说明在 RF + 抗 CCP 抗体联合检测基础上辅助应用 MMP-3,可有效提升 RA、OA 诊断的准确率与灵敏度。其原因可能是 MMP-3 可作为 RA 的活动性判断标志物,对 RA 患者骨骼系统的受累情况进行评估,有利于进行早期 RA 诊断和治疗监测,能弥补抗 CCP 抗体和 RF 无法反映炎症状态的缺陷,因此应用 MMP-3 在 RA 的辅助早期诊断中的价值越来越明显。

总之,在抗 CCP 抗体、RF 传统指标联合诊断 RA 的基础上辅助使用 MMP-3,可以提升临床诊断的准确率与诊断效能,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 刘栩,贾园,安媛,等. 类风湿关节炎患者就医及治疗现状分析[J]. 中华风湿病学杂志,2008,12(9):637-639.  
[2] 周云杉,王秀茹,安媛,等. 全国多中心类风湿关节炎患者残疾及功能受限情况的调查[J]. 中华风湿病学杂志,2013,17(8):526-532.  
[3] 李爽,杨旭玲. 小剂量糖皮质激素治疗对类风湿性关节炎

患者基质金属蛋白酶 3(MMP-3)水平的影响[J]. 实用药物与临床,2019,22(8):813-815.  
[4] SHIOZAWA K,YAMANE T,MURATA M,et al. MMP-3 as a predictor for structural remission in RA patients treated with MTX monotherapy[J]. Arthritis Res Ther, 2016,18(1):55-61.  
[5] ZHOU L,WANG G,LIU X,et al. Matrix metalloproteinase-3 and the 7-joint ultrasound score in the assessment of disease activity and therapeutic efficacy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther,2017,19(1):250-256.  
[6] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2018,57(4):242-251.  
[7] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志,2018,38(12):705-715.  
[8] 孙文平,宋来玉,綦霞,等. CCP、AKA、APF 联合 RF 检测对类风湿性关节炎的诊断意义[J]. 中国微生态学杂志,2019,31(6):670-672.  
[9] 吴金涛,方忠俊,李呈贞,等. 血清 MMP-3 检测参考值范围的建立[J]. 检验医学与临床,2019,16(18):2675-2677.  
[10] 李昊隆,李永哲. 类风湿性关节炎生物标志物的研究新进展[J]. 中华检验医学杂志,2019,42(9):723-730.  
[11] 姚晓阳,薛苗,桂铁军,等. 血清抗氨基甲酰化蛋白自身抗体定量检测微阵列化学发光免疫分析法的建立及应用[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2018,34(10):924-930.  
[12] 陈晓辉,崔丽艳. 基质金属蛋白酶 3 在风湿免疫性疾病中的临床价值[J]. 中华检验医学杂志,2019,42(9):731-736.  
[13] 刘梦珂,王露辰,胡凡磊. 血清基质金属蛋白酶 3 水平与早期类风湿关节炎病情评估[J]. 北京大学学报(医学版),2018,50(6):981-985.  
[14] 杨勇,陆静芬,徐军,等. 基质金属蛋白酶 3 在类风湿关节炎不同活动状态中的临床意义[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(4):463-467.  
[15] 唐笛娇,孙贵凤,罗鹏,等. 类风湿因子分型检测在类风湿关节炎中的综合应用评价[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(16):85-90.  
[16] 牛诗琼,邓绍团,张姹慧,等. 类风湿性关节炎患者 anti-Sa,anti-CCP 抗体浓度检测及其与炎症及骨关节损伤严重程度的相关关系[J]. 中国卫生检验杂志,2020,30(1):112.  
[17] 彭力阳,陈荣彬,李勇. MRI 结合血清,关节液中 NO, MMP-3 水平在膝关节类风湿与骨性关节炎的诊断价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2020,124(2):142-145.  
[18] 孙艳艳,刘丽,李晔,等. 血清基质金属蛋白酶 3 在类风湿关节炎中的临床研究[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(6):666-669.