

• 论 著 •

类风湿因子阴性类风湿关节炎患者血清抗瓜氨酸肽或蛋白抗体、IL-10 及 IL-18 检测分析*

周厚清, 吴瑾滨, 董 敏
(广东省深圳市第二人民医院检验科 518036)

摘 要:目的 探讨抗瓜氨酸肽或蛋白抗体(ACPAs)、白细胞介素(IL)-10 和 IL-18 在类风湿因子(RF)阴性类风湿性关节炎(RA)诊断中的临床意义。方法 分别收集 RF 阴性的 RA 患者 56 例、系统性红斑狼疮(SLE)患者 40 例和 RF 阴性骨关节炎(OA)患者 44 例的血清,采用间接免疫荧光法检测抗角蛋白抗(AKA),采用酶联免疫吸附法检测 anti-Sa、抗环瓜氨酸(CCP)多肽抗体、IL-10 和 IL-18。**结果** AKA、anti-Sa 和抗 CCP 抗体在 RF 阴性 RA、SLE 和 OA 患者中的阳性率分别为 33.9%、50.0% 和 64.3%,抗 CCP 抗体阴性、RF 阴性 RA 患者 IL-10 水平低于抗 CCP 抗体阳性、RF 阴性 RA 患者($P<0.05$),而 IL-18 则相反($P<0.05$)。**结论** ACPAs 检测有助于提高 RF 阴性 RA 患者的诊断率。早期的炎症因子失衡可能与 RA 早期病变有关。IL-10、IL-18 检测对于抗 CCP 抗体阴性、RF 阴性临床可疑 RA 患者具有一定的早期预测价值和鉴别诊断价值。

关键词:关节炎,类风湿; 白细胞介素 10; 白细胞素 18; 抗角蛋白抗体; 抗环瓜氨酸多肽抗体; 抗 Sa 抗体
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.13.018 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2011)13-1441-02

Analysis of serum ACPA antibodies, IL-10 and IL-18 in rheumatoid factor negative patients with rheumatoid arthritis*
Zhou Houqing, Wu Jinbin, Dong Min
(Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Second People's Hospital, Guangdong 518036, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of anti-citrullinated peptide/protein antibodies(ACPAs), IL-10 and IL-18 in the diagnosis of rheumatoid factor (RF) negative rheumatoid arthritis(RA). **Methods** Sera from 56 patients with RF negative RA, 40 patients with RF negative systemic lupus erythematosus (SLE) and 44 patients with RF negative osteoarthritis (OA) were collected respectively. Indirect immunofluorescence assay was applied to detect AKA and enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure anti-Sa antibody, anti-CCP antibody, interleukin-10 (IL-10) and interleukin-18 (IL-18). **Results** The positive rates of AKA, anti-Sa antibody and anti-CCP antibody in patients with RF negative RA were 33.9%, 50.0% and 64.3% respectively. The level of IL-10 in patients with RF negative and anti-CCP antibody negative RA was lower than that with RF negative and anti-CCP antibody positive RA($P<0.05$), but on the contrary, the level of IL-18 was higher($P<0.05$). **Conclusion** Detection of ACPAs is conducive to elevate the diagnosis rate of RF negative RA. IL-10 and IL-18 are helpful to prediction and differential diagnosis of RF and anti-CCP antibody negative RA.

Key words: arthritis, rheumatoid; interleukin-10; interleukin-18; antikeratin antibody; anti-citrullinated peptide antibody; anti-Sa antibody

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是以慢性破坏性关节炎为特征的系统性自身免疫性疾病,临床表现为全身对称性指趾小关节肿胀、变形,严重者影响患者的劳动力和生活质量^[1]。RA 早期患者类风湿因子(rheumatoid factor, RF)阴性,而抗瓜氨酸肽或蛋白抗体(anticitrullinated peptide/protein antibodies, ACPAs)中的抗环瓜氨酸多肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)在 RA 的早期诊断中具有很高的敏感性和特异性^[2],联合检测其他 RA 相关血清学指标可提高 RA 的早期诊断率,但相关研究结果并不一致。有研究发现 RA 动物模型在关节炎早期存在抗炎症因子水平的降低及前炎症因子水平的升高^[3-4]。炎症早期细胞因子和 ACPAs 应用于 RA 早期诊断及病情判断未见报道。本研究拟通过检测 RF 阴性 RA 患者血清 ACPAs、白细胞介素(interleukin, IL)-10 及 IL-18 水平,并分析 ACPAs 与 IL-10 和 IL-18 的相关性,探讨其在 RA 早期诊断中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取本院 2010 年 1~12 月收治的 RF 阴性 RA 患者 56 例,RF 阴性系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者 40 例,RF 阴性骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者 44 例。所有患者的诊断符合美国风湿病学会或欧洲抗风湿联盟的分类/诊断标准。随机选取 30 例本院体检健康者作为健康对照。各组间性别构成及年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 主要试剂 抗角蛋白抗体(antikeratin antibody, ANA)、IgG 型抗 Sa 抗体(anti-Sa antibody, anti-Sa)和 anti-CCP 间接荧光免疫法检测试剂盒(EUROIMMUN, 德国), IL-8、IL-10 酶联免疫吸附法检测试剂盒(BENDER, 德国)。

1.3 方法 以无抗凝剂试管抽取所有受试对象晨起空腹静脉血, 2 500 g 离心 5 min 后分离血清, -80 ℃ 保存待测。血清 ANA、IgG 型 anti-Sa、anti-CCP、IL-8 及 IL-10 均按试剂盒说明

* 基金项目:深圳市科技计划项目(200903036)。

书进行检测及结果判读。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行统计学分析。率的比较采用 χ^2 检验,均数的比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACPAs 检测结果 ACPAs 在 RF 阴性 RA、SLE、OA 患者组和健康对照组的阳性检出率见表 1。ACPs 在 RF 阴性 RA 患者中的阳性检出率高于其他各组($P<0.05$)。

表 1 各组 ACPAs 检测阳性结果[n(%)]

抗体或组合	RF 阴性 RA 组	RF 阴性 SLE 组	RF 阴性 OA 组	健康 对照组
AKA	19(33.9)*	2(5.0)	3(6.8)	0(0.0)
anti-Sa	28(50.0)*	2(5.0)	2(4.5)	0(0.0)
anti-CCP	36(64.3)*	1(2.5)	2(4.5)	0(0.0)
anti-CCP+AKA	12(21.4)*	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
anti-CCP+anti-Sa	17(30.4)*	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
anti-CCP+AKA+anti-Sa	6(10.7)*	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

*: $P<0.05$,与其他各组比较。

2.2 IL-10、IL-18 检测结果 RF 阴性、anti-CCP 阴性 RA 患者血清 IL-10 水平低于 RF 阴性、anti-CCP 阳性 RA 患者,而 IL-18 的水平则相反。结果见表 2。

表 2 anti-CCP 阴性或阳性 RF 阴性 RA 患者 IL-10、IL-18 检测结果

RF 阴性 RA 患者类型	IL-10($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	IL-18($\bar{x}\pm s$,pg/mL)
anti-CCP 阴性	22.94 $\pm$ 2.33*	583.45 $\pm$ 70.20*
anti-CCP 阳性	41.60 $\pm$ 5.87	297.53 $\pm$ 47.81

*: $P<0.05$,与 anti-CCP 阳性患者比较。

3 讨 论

RF 作为 RA 血清学标志物,具有较高的敏感性,但缺乏特异性,在多种其他类型的自身免疫病及感染性疾病中 RF 也呈阳性。RA 病变早期,RF 的滴度较低或为阴性,因此 RF 在早期 RA 或 RA 发病前期的诊断敏感性很低,而且难以与感染类自限性疾病鉴别^[5]。AKA 是 RA 患者体内一种能与鼠食管角质层反应的抗体,具有 RA 特异性,在未明确诊断的关节炎患者血清中即可检出,对 RA 早期诊断有一定价值,特别是对 RF 阴性 RA 患者具有补充诊断意义^[6-7]。anti-Sa 是具有 RA 特异性的自身抗体,在 RF 阳性或阴性 RA 患者血清中均可检出,在 RA 早期及 RF 阴性 RA 患者诊断方面其临床意义更为明显^[8]。anti-CCP 对 RA 具有较高的特异性和敏感性,可用于 RA 早期诊断,甚至在 RA 临床症状出现几年前即可在患者血清中检出^[9-10]。RA 特异性 ACPAs 的发现明显提高了 RF 阴性或疾病早期 RA 患者的检出率^[11]。

本研究结果显示,联合检测 AKA、anti-Sa 和 anti-CCP 的阳性率为 10.7%,而 AKA、anti-Sa 和 anti-CCP 阳性率分别为 33.9%、50.0%和 64.3%。提示同时检测不同种类的 ACPAs 对 RF 阴性 RA 患者的阳性检出率低于各种 ACPAs 单独检测,因此分别检测不同种类的 ACPAs 有助于发现 RF 阴性 RA

患者。

有研究证实,部分炎症因子与 RA 的发病有关^[12]。本研究就 RF 阴性 RA 患者体内 anti-CCP 与炎症因子的关系进行了探讨。研究表明,anti-CCP 阴性、RF 阴性 RA 患者血清 IL-10 水平低于 anti-CCP 阳性、RF 阴性 RA 患者,而前者血清 IL-18 水平高于后者,提示前者较后者更趋于炎症病变的早期阶段,RA 病变早期抗炎症因子与前炎症因子失衡出现于 anti-CCP 产生之前,说明早期的炎症因子失衡可能是与 RA 早期病变有关。早期炎症因子 IL-10、IL-18 检测对于 RF 阴性、anti-CCP 阴性的临床可疑 RA 患者具有一定的预测和鉴别诊断价值。

综上所述,不同种类的 ACPAs 对 RA 有不同的敏感性,对不同的 ACPAs 分别进行检测有助于提高 RF 阴性或早期 RA 患者的检出率,可应用于 RA 的早期筛查。对于 ACPAs 阴性的可疑 RA 患者进一步检测相关炎症因子有利于对 RA 的早期发病进行预测。

参考文献

[1] 曾颖瑜,陶怡.类风湿关节炎早期诊断的血清学检查研究进展[J].广东医学,2008,29(3):518-520.

[2] 赵玲莉,刘淑敏,马慧英,等.多种自身抗体联合检测在类风湿性关节炎诊断中的应用[J].第四军医大学学报,2008,29(19):1817-1819.

[3] Vervoodeldonk MJ, Tak PP. Cytokines in rheumatoid arthritis[J]. Curr Rheumatol Rep,2002,14(3):208-217.

[4] Somers K, Geusens P, Elewaut D, et al. Novel autoantibody markers for early and seronegative rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun,2011,36(1):33-46.

[5] 缪慧茜,蔡其浩.抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿因子联合检测的诊断意义[J].检验医学与临床,2009,6(4):283-284.

[6] 陈志坚,何新发.联合检测 RF 和 AKA 对类风湿性关节炎的临床诊断价值[J].广西医学,2007,29(9):1406-1407.

[7] 赵洪灿,项国谦.RF、AKA 和抗 CCP 抗体联检对类风湿关节炎诊断的临床价值[J].放射免疫学杂志,2005,18(6):501-503.

[8] 魏华,李小峰,胡学芳,等.抗环瓜氨酸肽抗体与抗 Sa 抗体联合检测对类风湿关节炎的意义[J].中华风湿病学杂志,2003,7(10):635-637.

[9] 徐朝焰,赵素萍,吴美辉,等.抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎的诊断意义[J].中华风湿病学杂志,2005,9(11):700-701.

[10] 徐巍,沈波,夏伟强,等.抗环瓜氨酸肽抗体,类风湿因子及抗核抗体检测在类风湿性关节炎诊断中的评价[J].浙江检验医学,2008,6(3):13-15.

[11] 张家明,卓少贤,林伊萍,等.联合检测类风湿因子、抗角蛋白抗体及抗环瓜氨酸多肽抗体对类风湿性关节炎的诊断价值[J].广东医学院学报,2009,27(2):151-153.

[12] Hata H, Sakaguchi N, Yoshitomi H, et al. Distinct contribution of IL-6, TNF-alpha, IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice[J]. J Clin Invest,2004,114(4):582-588.